ZUR EISENBESTIMMUNG IN HOMÖOPATHIKA UND ANDEREN ARZNEIZUBEREITUNGEN MITTELS FAAS

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

KLAUS HENGER
aus Tübingen

1984

ZUR EISENBESTIMMUNG IN HOMÖOPATHIKA UND ANDEREN ARZNEIZUBEREITUNGEN MITTELS FAAS

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

KLAUS HENGER
aus Tübingen

1984

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Mai 1984

Dekan:	Professor Dr. J. Strähle
1. Berichterstatter:	Professor Dr. K.-A. Kovar
2. Berichterstatter:	Professor Dr. H.J. Roth

Die vorliegende Arbeit wurde im Februar 1981 unter Anleitung von Herrn Professor Dr. K.-A. Kovar am Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen begonnen und im März 1984 abgeschlossen.

Herrn Professor Dr. K.-A. Kovar danke ich sehr herzlich für die wertvollen Anregungen und seine jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536517_0026

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Einleitung	1
2	Eisenbestimmung in Tabletten	4
3	Eisenbestimmung in Ferrum oxydatum cum Saccharo liquidum	12
4	Eisenbestimmung in einer flüssigen Arzneizubereitung	15
5	Eisenbestimmung in homöopathischen Zubereitungen	20
5.1	Dilutionen	20
5.2	Triturationen	27
5.2.1	Vorbemerkungen	27
5.2.2	Ausarbeitung einer Methode	31
5.2.2.1	Extraktion von Eisen mit Bathophenanthrolin	31
5.2.2.2	Probenvorbereitung nach der Extraktion	40
5.2.2.3	Auswahl eines geeigneten Puffers	42
5.2.2.4	Überprüfung	51
5.2.3	Ergebnis und Diskussion	68
6	Zusammenfassung	96
7	Experimenteller Teil	100
7.1	Prinzip der Atomabsorptionsspektroskopie	100
7.2	Reagenzien und Lösungen	102
7.3	Geräte	104
7.4	Auswertung	105
7.4.1	Methode I	105
7.4.2	Methode II	106
7.4.3	Berechnung der Regressionsgeraden	108
7.4.4	Empfindlichkeit und Nachweisgrenze des Gerätes	109
7.5	Eisenbestimmung in Tabletten	112
7.6	Eisenbestimmung in Ferrum oxydatum cum Saccharo liquidum	113
7.7	Eisenbestimmung in einer flüssigen Arzneizubereitung	114

Seite

7.8 Eisenbestimmung in homöopathischen Dilutionen.. 114
7.9 Eisenbestimmung in homöopathischen Trituration en 115
7.9.1 Ausarbeitung einer Methode..... 115
7.9.2 Neue Methode..... 117
8 Literaturverzeichnis..... 120

1 Einleitung

Ohne Eisen ist Leben höher organisierter Wesen nicht möglich. Wesentliche Enzyme, die aus verschiedenen Eiweißkörpern zusammengesetzt sind, können ihre biologische Funktion nur mittels des Eisens erfüllen. Myoglobin, das für die Sauerstoffbindung im Muskel verantwortlich ist, enthält Eisen. Die Fähigkeit des Eisens, von der zweiwertigen Form in die dreiwertige überzugehen, gibt den Enzymen der Atmungskette, den Cytochromen, die Möglichkeit, daß bei den Verbrennungsvorgängen in den Körperzellen die Elektronen schrittweise vom Wasserstoff auf den Sauerstoff übertragen werden können. Für den Sauerstofftransport im Blut ist das Hämoglobin verantwortlich. Hier ist Eisen am Aufbau des Häms beteiligt[1)]. Bei Eisenmangel kommt es zu einer Verminderung des Hämoglobinspiegels und der Erythrocytenzahl. Die Leistungsfähigkeit wird eingeschränkt, es kommt zu Ermüdung, Mattigkeit, Kopfschmerzen und Ohrensausen. Ein Sportler, der im Training Ausdauerübungen betreibt, hat mit 0,3 g pro Tag einen doppelt so hohen Eisenbedarf wie ein Nichtsportler[2)]. Als äußeres Zeichen von Eisenmangel gelten Hohlnägel, Mundwinkelrhagaden, Atrophie der Zungenschleimhaut, Abschilferung der Haut und Haarausfall[3)]. Zu Eisenmangel bzw. Eisenmangelanämien kommt es bei chronischen Blutverlusten (z.B. verstärkte Regelblutung der Frauen) sowie Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt (z.B. bei Ulzera oder Karzinomen sowie nach Einnahme von Antirheumatika); bei entzündlichen und tumorösen Magen-Darm-Erkrankungen sowie

Magen- oder Darmresektionen; bei erhöhtem Eisenbedarf während des Wachstums und der Schwangerschaft; außerdem im Säuglings- und Kleinkindesalter durch ungenügenden Eisengehalt der Nahrung bei vorwiegender Ernährung mit Milch und Kohlenhydraten[4]. Zur Eisentherapie führt die Rote Liste über 70 Präparate auf[5]. Anämie, Fluor albus, Migräne, akute und subakute Gastroenteritis, Pneumonie, Bronchopneumonie, fieberhafte Initialzustände, Muskel- und Gelenkrheuma und Enuresis sind in der homöopathischen Arzneimittellehre die Hauptindikationen für die Gabe von Eisenpräparaten wie Ferrum metallicum[6].

Mit der Analytik von allopathischen Eisenpräparaten beschäftigten sich ALI und STEINBACH[7]. Sie bestimmten den Gehalt an Eisen(II)-Ionen photometrisch und den Gesamteisengehalt mittels Atomabsorptionsspektrophotometrie. Das Homöopathische Arzneibuch[8] fordert, daß vom Arzneigrundstoff und seinen Zubereitungen Gehaltsbestimmungen durchgeführt werden, sofern dies möglich ist. JARRE[9] stellte bei atomabsorptionsspektrometrischen Gehaltsbestimmungen in homöopathischen Dilutionen, Tabletten und Globuli erhebliche Abweichungen vom deklarierten Gehalt fest. Bei Tabletten nimmt der Gehalt bis zur 7. Dezimalverdünnung kontinuierlich ab, bedingt durch Verflüchtigung und Adsorption an Gefäßwände während des Herstellungsprozesses. Ab der 8. Dezimalverdünnung steigt der Gehalt im Verhältnis zur Deklaration wieder an durch Kontamination der Grundstoffe. RÖDER, PÜTZ und FRISSE[10] bestimmten Gold, Eisen, Zink und Quecksilber in

homöopathischen Dilutionen durch zerstörungsfreie Neutronenaktivierungsanalyse.

Ziel dieser Arbeit war es, Eisen in homöopathischen Arzneimitteln, insbesondere in Verreibungen zu bestimmen. Als Bestimmungsmethode eignet sich sehr gut die Atomabsorptionsspektroskopie. Sie wird, bei Untersuchungen im Mikrobereich, Spuren- und Ultraspurenbereich, zusammen mit Flammenemissions- und Atomfluoreszenzspektroskopie, bezüglich der Selektivität und Nachweisgrenze nur von den radioaktiven Methoden übertroffen[11]. Gearbeitet wurde mit der Flammenatomabsorptionsspektroskopie (FAAS). Zur Einarbeitung in die Methodik wurde Eisen auch in anderen Zubereitungen bestimmt.

2 Eisenbestimmung in Tabletten

Zur Überprüfung der Gleichförmigkeit einzeln dosierter Arzneizubereitungen kann die gewichtsbezogene oder wirkstoffbezogene Dosierungsgenauigkeit bestimmt werden. Bei dem heutigen Stand der Technik ist die Annahme gerechtfertigt, daß der Wirkstoffanteil in der Grundlage weitgehend homogen verteilt vorliegt. Dennoch sind im allgemeinen die Schwankungen des Wirkstoffgehaltes größer als diejenigen der Einzelgewichte. So liegt bei großen Gewichtsschwankungen immer der Verdacht einer Entmischung während der Verarbeitung nahe[12,13]. Das mittlere Gewicht von 20 gewogenen Tabletten war 0,277 ± 0,0042 g. Variationskoeffizient 1,5%. Für Tabletten von mehr als 250 mg Gewicht läßt die Ph.Eur. III bei der Prüfung von 20 Tabletten für 18 Tabletten eine maximale Abweichung von ± 5% und für 2 Tabletten von höchstens ± 10% vom Durchschnittsgewicht zu[14]. Diese Grenzen wurden nicht überschritten. Die maximalen Gewichtsabweichungen waren + 2,58 und - 2,43% (Tab.1).

Tab.1: Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gewichts.

Tabl. Nr.	Gewicht g	Abweichung vom Mittelwert in %
1	0,2775	+ 0,02
2	0,2736	- 1,39
3	0,2707	- 2,43
4	0,2829	+ 1,96
5	0,2846	+ 2,58
6	0,2791	+ 0,59
7	0,2829	+ 1,96
8	0,2731	- 1,57
9	0,2809	+ 1,24
10	0,2804	+ 1,06
11	0,2720	- 1,96
12	0,2764	- 0,38
13	0,2742	- 1,17
14	0,2762	- 0,45
15	0,2768	- 0,23
16	0,2787	+ 0,45
17	0,2777	+ 0,09
18	0,2707	- 2,43
19	0,2776	+ 0,05
20	0,2830	+ 2,00
$\bar{x}$	0,2775 $\pm$ 0,0042 g	
VK %	1,5 %	

Die Gehaltsbestimmung erfolgte zunächst über zwei verschiedene Eichgeraden (Methode I). Die Steigung der Geraden aus wäßrigen Eichlösungen war erheblich kleiner als bei der Geraden aus sauren Eichlösungen (Abb.1). Das bedeutet, daß in wäßrigen Lösungen ein Teil des Eisens nicht erfaßt wird. Folglich wird in den Proben ein zu hoher Gehalt gefunden (Tab.2,3).

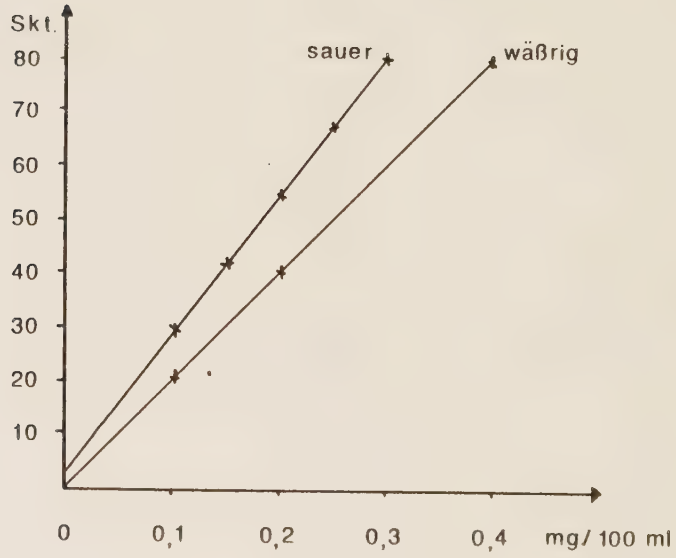


Abb.1: Eichgeraden zur Bestimmung des Eisengehaltes in Tabletten nach Methode I.
Wäßrige und 0,1 N-HCl-saure Eichlösungen.

Tab.2: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Tabletten nach Methode I Ph.Eur. III.
Eichlösungen wäßrig.
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Tabl. Nr.	Skalenteile	Fe-Gehalt mg	Dekl. Wert mg	% d. D.
1	41,6	0,205	0,180	113,9
2	40,1	0,198	0,180	110,0
3	40,7	0,201	0,180	116,7
4	41,9	0,207	0,180	115,0
$\bar{x}$		0,203 $\pm$ 0,004 mg		
VK %		2,0		

Eichgerade:

Eichlösung mg Fe/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
0,1	20,7	y = 196,7 x + 1,2
0,2	40,8	r = 1,0000
0,4	79,8	

Tab.3: Meßergebnisse zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Tabletten nach Methode I (Ph.Eur. III)
Eichlösungen 0,1 N-HCl-sauer.
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Tabl. Nr.	Skalenteile	Fe-Gehalt mg	Dekl. Wert mg	% d. D.
1	53,8	0,196	0,180	108,9
2	54,5	0,199	0,180	110,6
3	54,9	0,200	0,180	111,1
4	54,4	0,199	0,180	110,6
$\bar{x}$		0,199 $\pm$ 0,0017		
VK %		0,8		

Eichgerade:

Eichlösung mg Fe/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.Koeff.
0,1	30,0	
0,15	41,7	
0,2	54,2	y = 253,4 x + 4,1
0,25	67,6	r = 0,9997
0,3	80,4	

Da Tabletten Zusätze und Hilfsstoffe enthalten, die eine Eisengehaltsbestimmung über die Eichgerade stören könnten, wurde zusätzlich die Additionsmethode durchgeführt (Methode II). Dabei werden die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Matrixeffekte korrigiert[15] (Tab.4).

Tab.4: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Tabletten nach Methode II (Additionsmethode)
Meßart: Memory + Auto Start + Integrate
Meßbereich: 0 - 1 A Time/sec.: 16

Tabl. Nr.	addierte Fe-Menge mg	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.	Fe-Gehalt/Tablette mg
1	0,0	11,0	y = 111 x + 10,9	
	0,1	21,8	r = 0,9999	
	0,2	33,2		0,196
2	0,0	11,4	y = 113 x + 11,5	
	0,1	22,9	r = 0,9999	
	0,2	34,0		0,203
3	0,0	11,8	y = 110,5 x + 11,8	
	0,1	22,8	r = 1,0000	
	0,2	33,9		0,213
4	0,0	11,7	y = 112 x + 11,6	
	0,1	22,5	r = 0,9998	
	0,2	34,1		0,207
$\bar{x}$				0,205
s				± 0,007 mg
VK %				3,5

Mit jeder Methode wurden Ergebnisse erhalten, die über dem deklarierten Eisengehalt lagen. Es wurde der Blindwert bestimmt (Tab.5) und dieser von den gefundenen Werten subtrahiert. Bei einem deklarierten Gehalt von 0,180 mg Eisen pro Tablette wurde über die Eichgerade (0,1 N-HCl-sauer) 0,185 mg Eisen gefunden, was 103% entspricht. Die Additionsmethode ergab einen Gehalt von 0,191 mg Eisen. Das sind 106% des deklarierten Gehaltes (Tab.6).

Tab.5: Meßwerte zur Bestimmung des Blindwertes bei der Eisengehaltsbestimmung in Tabletten.
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Probe Nr.	Skalenteile	Fe-Gehalt mg
1	5,4	0,021
2	3,5	0,013
3	2,8	0,011
4	4,0	0,016
5	2,5	0,009
$\bar{x}$		0,014 ± 0,005 mg
VK %		33,5

Eichgerade:

Eichlösung mg Fe/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
0,0125	2,4	
0,0250	5,7	
0,0500	12,0	y = 241,8 x + 0,24
0,0750	19,8	r = 0,9996
0,1000	24,7	
0,3000	74,0	
0,4000	95,8	

Tab.6: Durchschnittlicher Eisengehalt einer Tablette vor und nach Subtraktion des Blindwertes. Abhängigkeit vom Soll-Gehalt

Methode	Fe-Gehalt einer Tabl. mg	Fe-Gehalt einer Tabl. - Blindwert mg	Dekl. Wert* mg	% d.D.
Eichger. wäßrig	0,203	0,189	0,180	105 %
Eichger. sauer	0,199	0,185	0,180	103 %
Additionsmeth.	0,205	0,191	0,180	106 %

* Laut Rezepturangabe sind in einer Tablette 0,54 mg Eisen(II)-phosphat (Riedel-De Haen) mit einem Gesamteisengehalt von 33%. Das entspricht einem Sollgehalt von 0,180 mg Eisen je Tablette.

Der Student-t-Test ergab, daß bei 95% Vertrauensintervall kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten besteht, die durch Methode I und Methode II erhalten wurden.
Zum deklarierten Eisengehalt besteht ein signifikanter Unterschied, so daß man aussagen kann, daß die Tabletten etwas zu hoch dosiert sind. Der zu hohe Eisengehalt erklärt sich aus den übrigen Inhaltsstoffen der Tabletten. Es sind zum Teil Naturprodukte, die Eisen in Spuren enthalten.

3 Eisenbestimmung in Ferrum oxydatum cum Saccharo liquidum

Laut Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis[16] ist Eisen(III)-hydroxid in Gegenwart einer geringen Menge Natriumhydroxid in Zuckerlösung kolloidal löslich. Phosphate, Carbonate und Arsenate erzeugen in der Lösung keine Fällung. Durch viele Neutralsalze wie zum Beispiel NaCl, KBr, KI, Sulfate und Nitrate wird aus der Lösung beim Erwärmen sofort und bei Raumtemperatur allmählich unlösliches Eisenhydroxid ausgeflockt. Auf Zusatz von Säuren zur Eisenzuckerlösung erfolgt zunächst Abscheidung von unlöslichem Eisenhydroxid, bei weiterem Zusatz von Säure werden die betreffenden Salze des Eisens gebildet.

Um Einflüsse auf das Ergebnis durch Matrixeffekte korrigieren zu können, wurde zur Methode I noch zusätzlich Methode II (Additionsmethode) durchgeführt (Tab. 7,8). Nach Erg.B. 6[17] soll der Eisengehalt von Ferrum oxydatum cum Saccharo liquidum 2,8% bis 3,0% betragen.

Die Gehaltsbestimmungen erbrachten folgendes Ergebnis:

Methode I : $2{,}98 \pm 0{,}03\%$

Methode II: $3{,}06 \pm 0{,}12\%$

Der Student-t-Test ergab, daß bei 95% Vertrauensintervall kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten besteht, die durch Methode I und Methode II erhalten wurden. Bildet man den gemeinsamen Mittelwert, so erhält man für den Eisengehalt:

$3{,}02 \pm 0{,}09\%$ Var.-Koeff.: 3,0%

Der flüssige Eisenzucker entsprach der Vorschrift.

Tab.7: Meßergebnisse zur Bestimmung des Eisengehaltes in flüssigem Eisenzucker (Methode I).
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Einwaage g	Einwaage g/100 ml Probe	Skalenteile	Fe-Gehalt mg	Fe-Gehalt %
0,2574	0,02574	65,7	0,772	3,00
0,2657	0,02657	67,5	0,797	3,00
0,2763	0,02763	68,9	0,816	2,95
$\bar{x}$				2,98
s				± 0,03 %
VK %				0,97

Eichgerade:

Eichlösung mg Fe/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
0,6	53,1	y = 0,073 x + 9,5
0,7	60,6	r = 0,9999
0,8	67,7	
0;9	75,0	

Tab.8: Meßergebnisse zur Bestimmung des Eisengehaltes in flüssigem Eisenzucker (Methode II).
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 1 A Time/sec.: 16

Probe Nr.	addierte Fe-Menge mg	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.	Fe-Gehalt d. Eisenzuckers %
1	0,00	6,0	y = 20,04 x + 6,2	
	0,25	11,4	r = 0,9992	
	0,50	16,5		
	0,75	21,0		3,07
2	0,00	6,2	y = 19,84 x + 6,4	
	0,25	11,4	r = 0,9992	
	0,50	16,6		
	0,75	21,0		3,18
3	0,00	5,9	y = 20,36 x + 6,0	
	0,25	11,2	r = 0,9994	
	0,50	16,5		
	0,75	21,1		2,94
$\bar{x}$				3,06
s				± 0,12
VK%				3,9

4 Eisenbestimmung in einer flüssigen Arzneizubereitung (Tonikum)

Das Tonikum enthielt in einer Grundlage aus medizinischem Wein verschiedene Pflanzenextrakte und Ferrum oxydatum cum Saccharo liquidum. Um eventuelle Störungen durch Matrixeffekte bei der Bestimmung auszuschließen, wurde nach Methode II gearbeitet. Der gefundene Gehalt war mit 45,5% des deklarierten Gehaltes zu niedrig (Tab.9).

Um zu überprüfen, ob Unverträglichkeitserscheinungen bei der Produktion die Ursache für den zu niedrigen Eisengehalt des Tonikums sein könnten, wurde das Tonikum mit so viel flüssigem Eisenzucker versetzt, daß der Eisengehalt der Deklaration entsprach. Dies bestätigte die Gehaltsbestimmung des frisch angereicherten Tonikums (Tab.10).

Nachdem der Ansatz 2 Tage bei Raumtemperatur gestanden hatte, hatte sich ein brauner, flockiger Niederschlag gebildet. Die Gehaltsbestimmung im Zentrifugat zeigte, daß der Eisengehalt auf 64% der Deklaration abgesunken war (Tab.11).

Ferrum oxydatum cum Saccharo liquidum ist eine kolloidale Lösung. In Gegenwart von Neutralsalzen kann unlösliches Eisen(III)-hydroxid ausgeflockt werden[16]. Um in dieser Zubereitung den Eisengehalt zu stabilisieren, müßte in der Rezeptur der flüssige Eisenzucker durch eine andere Eisenkomponente ersetzt werden.

(Vergleich der Ergebnisse siehe Tab.12).

Tab. 9 : Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in einem Tonikum nach Methode II.
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 1 A Time/sec.: 16

Probe Nr.	addierte Fe-Menge mg	Skalen-teile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.	Fe-gehalt d. Tonikums mg Fe/1000 ml
1	0,0	4,3	y = 21,0 x + 4,4	
	0,2	8,5	r = 0,9995	
	0,4	13,0		
	0,6	16,8		414,3
2	0,0	4,0	y = 20,3 x + 4,1	
	0,2	8,1	r = 0,9996	
	0,4	12,4		
	0,6	16,1		400,0
3	0,0	4,6	y = 22,6 x + 4,7	
	0,2	9,2	r = 0,9996	
	0,4	13,9		
	0,6	18,1		413,3
$\bar{x}$				409,2
s				± 8,0 mg
VK %				2,0

Tab.10: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in einem Tonikum, das mit flüssigem Eisenzucker angereichert wurde. Frisch hergestellt (Methode II).
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 1 A Time/sec.: 16

Probe Nr.	addierte Fe-Menge mg	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.	Fe-Gehalt d. Tonikums mg Fe/1000 ml
1	0,0	7,7	y = 17,4 x + 7,7	
	0,2	11,1	r = 0,9999	
	0,4	14,7		
	0,6	18,1		882,8
2	0,0	7,7	y = 17,3 x + 7,8	
	0,2	11,2	r = 0,9997	
	0,4	14,8		
	0,6	18,0		898,6
3	0,0	7,8	y = 17,2 x + 7,8	
	0,2	11,2	r = 1,0000	
	0,4	14,7		
	0,6	18,1		905,8
$\bar{x}$				895,7
s				± 11,8 mg
VK %				1,3

Tab.11: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in einem Tonikum, das mit flüssigem Eisenzucker angereichert wurde. Nach 2-tägigem Stehen bei Raumtemperatur (Methode II).
Meßart: Memory + Auto Start + Integrate
Meßbereich: 0 - 1 A Time/sec.: 16

Probe Nr.	addierte Fe-Menge mg	Skalen teile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.	Fe-Gehalt d. Tonikums mg Fe/1000 ml
1	0,0	21,6	y = 77,5 x + 22,6	
	0,2	39,3	r = 0,9987	
	0,4	53,9		
	0,6	68,4		581,9
2	0,0	21,6	y = 77,9 x + 22,5	
	0,2	39,2	r = 0,9989	
	0,4	54,0		
	0,6	68,6		577,2
3	0,0	21,2	y = 78,2 x + 22,2	
	0,2	39,2	r = 0,9986	
	0,4	54,0		
	0,6	68,4		568,8
$\bar{x}$				576,0
s				± 6,6 mg
VK %				1,2

Tab.12: Eisengehalt eines Tonikums vor und nach der Eisenanreicherung mit flüssigem Eisenzucker.

	mg/1000 ml	% d.D.
Deklarierter Gehalt*	900,0	100,0
bestimmter Gehalt	409,2	45,5
Gehalt nach Zugabe von Eisenzucker sofort gemessen	895,7	99,5
Gehalt nach Zugabe von Eisenzucker nach 2 Tagen gem.	576,0	64,0

* Laut Herstellerangaben enthält 1 l Tonikum 30 000 mg Ferrum oxydatum cum Saccharo liquidum. Dieses enthält 3% Eisen.

5 Eisenbestimmung in homöopathischen Zubereitungen

5.1 Dilutionen

Es wurden die Verdünnungen D 1 bis D 8 von Ferrum muriaticum (Handelspräparate) untersucht. Bei D 7 und bei D 8 war es notwendig, die Probelösung anzureichern: Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der Rückstand zu einem geringeren Volumen gelöst (Tab. 13 bis 16).

Der theoretische Eisengehalt von D 1 ergibt sich aus der Herstellungsvorschrift des Homöopathischen Arzneibuches[18]. Er sollte $30 \cdot 10^{-3}$ g/g betragen. Darauf wurde bei den weiteren, untersuchten Verdünnungen der Sollgehalt bzw. der theoretische Gehalt bezogen. Bis zur 6. Verdünnung entsprachen D 1 und D 4 in etwa der Theorie. Bei den übrigen wurden zu hohe Gehalte gefunden. Das reichte von 118% bei D 3 bis zu 153% bei D 2 (Tab.17 und Abb.2). Zu hohe Gehalte werden bei RÖDER, PÜTZ und FRISSE[10] durch Austauschreaktionen von Ionen der Lösung und der Glasoberfläche erklärt. Die Autoren bestimmten Eisen in homöopathischen Dilutionen durch zerstörungsfreie Neutronenaktivierungsanalyse und stellten dabei eine zunehmende Überdosierung mit abnehmendem Sollgehalt fest. In D 7 und D 8 wurde absolut der gleiche Eisengehalt gefunden. In D 7 waren es 42% d.Th. und in D 8 470% d.Th. Die Stabilität homöopathischer Dilutionen in Glas- und Kunststoffbehältern wurde von RÖDER und FRISSE[19] untersucht. Dabei stellten sie fest, daß bei D 6 nach dreimonatiger Aufbewahrung in Arzneimittelglas der Eisengehalt einer Eisen(III)-chlorid-Lösung D 6 auf

51% des ursprünglichen Gehaltes gesunken war. Die Autoren erklären sich diese Konzentrationsabnahme durch Adsorption an das Glas.

KOVAR und JARRE[9] fanden bei der Untersuchung von Mercurius cyanatus Dilutionen bis D 7 ähnliche Abweichungen von den Sollwerten (-5 bis + 20% Abweichung). Ab D 7 blieben die Quecksilberabsolutmengen konstant, erklärbar durch den Quecksilbergehalt des Ethanols.

Es ist anzunehmen, daß die Abweichungen vom deklarierten Eisengehalt verschiedene Ursachen haben. Bei den höheren Verdünnungen spielen Adsorptionsvorgänge (= Verringerung des Fe-Gehaltes) und natürliche Kontamination des Ethanols (= Erhöhung des Fe-Gehaltes) eine Rolle. Vorausgesetzt die Herstellung wurde korrekt durchgeführt, kann man sich die zu hohen Gehalte bis D 6 durch Austauschreaktionen mit Ionen der Glasoberfläche erklären. Wie sich die Summe dieser Einflüsse auf den Gehalt auswirkt, hängt außerdem noch von der Lagerzeit ab.

Tab.13: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum muriaticum Dilutio D 1 bis D 3 .
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 1 A Time/sec.: 16
Brennerschneide um 10° verdreht.

Probe	Einwaage* g	Skalenteile	gef. Gehalt mg/Einw.	g/g	Theor. mg	% d. Th.
D 1_1	0,13540	12,3	4,19	$30,9 \cdot 10^{-3}$	4,04	103,7
D 1_2	0,10367	9,8	3,27	$31,5 \cdot 10^{-3}$	3,11	105,1
D 1_3	0,10994	10,3	3,45	$31,4 \cdot 10^{-3}$	3,30	104,5
$\bar{x}$				$31,3 \cdot 10^{-3}$		104,4
s				$\pm 0,3 \cdot 10^{-3}$		$\pm$ 0,7
D 2_1	0,9890	13,1	4,49	$4,5 \cdot 10^{-3}$	2,97	151,2
D 2_2	1,0877	14,2	4,89	$4,5 \cdot 10^{-3}$	3,26	150,0
D 2_3	0,9990	13,7	4,71	$4,7 \cdot 10^{-3}$	3,00	157,0
$\bar{x}$				$4,6 \cdot 10^{-3}$		152,7
s				$\pm 0,1 \cdot 10^{-3}$		$\pm$ 3,7
D 3_1	9,9870	10,3	3,45	$345 \cdot 10^{-6}$	3,00	115,0
D 3_2	10,2140	11,0	3,71	$363 \cdot 10^{-6}$	3,06	121,2
D 3_3	10,0000	10,6	3,56	$366 \cdot 10^{-6}$	3,00	118,7
$\bar{x}$				$358 \cdot 10^{-6}$		118,3
s				$\pm 11 \cdot 10^{-6}$		$\pm$ 3,1

Eichgerade:

Eichlösung mg Fe/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
2,0	6,3	y = 2,71 x + 0,94
3,0	9,1	r = 0,9996
4,0	11,9	
5,0	14,4	

* Einwaage pro 100 ml Probenlösung

Tab.14: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum muriaticum Dilutio D 4 bis D 6
Meßart: Memory + Auto Start + Integrate
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 32

Probe	Einwaage* g	Skalenteile	gef. Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. µg	% d.Th.
D 4_1	2,0257	15,7	59,4	$29 \cdot 10^{-6}$	60,8	97,7
D 4_2	2,0070	16,1	60,9	$30 \cdot 10^{-6}$	60,2	101,2
D 4_3	2,0142	16,5	62,4	$31 \cdot 10^{-6}$	60,4	103,3
$\bar{x}$				$30 \cdot 10^{-6}$		100,7
s				$\pm 1 \cdot 10^{-6}$		± 2,8
D 5_1	4,0209	3,9	14,0	$3,3 \cdot 10^{-6}$	12,1	115,7
D 5_2	4,1246	4,2	15,1	$3,7 \cdot 10^{-6}$	12,4	121,8
D 5_3	4,1668	4,6	16,7	$4,0 \cdot 10^{-6}$	12,5	133,6
$\bar{x}$				$3,7 \cdot 10^{-6}$		123,7
s				$\pm 0,4 \cdot 10^{-6}$		± 9,1
D 6_1	50,557	5,1	18,6	$368 \cdot 10^{-9}$	15,2	122,4
D 6_2	50,367	5,0	18,2	$361 \cdot 10^{-9}$	15,1	120,5
D 6_3	50,903	5,6	20,5	$403 \cdot 10^{-9}$	15,3	134,0
$\bar{x}$				$\pm 377 \cdot 10^{-9}$		125,6
s				$\pm 23 \cdot 10^{-9}$		± 7,3

Eichgerade:

Eichlösung µg Fe/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
10	2,7	y = 0,26 x + 0,49
20	5,8	r = 0,9968
40	9,8	
60	17,1	
80	20,6	
100	26,2	

* Einwaage pro 100 ml Probenlösung

Tab.15: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum muriaticum D 7 Dilutio.
Meßart: Memory + Auto Start + Integrate
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Probe	Einwaage* g	Skalen-teile	gef. Gehalt µg	g/g	Theor. µg	% d.Th.
D 7	930,053	4,9	11,9	$13 \cdot 10^{-9}$	27,9	42,7

Eichgerade:

Eichlösung µg/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
10	4,3	y = 0,35 x + 0,75
20	8,0	r = 0,9984
30	10,8	
40	14,5	
50	18,5	

Tab.16: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum muriaticum D 8 Dilutio.
Meßart: Memory + Auto Start + Integrate
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Probe	Einwaage* g	Skalen-teile	gef. Gehalt µg	g/g	Theor. µg	% d.Th.
D 8	954,727	8,4	13,6	$14 \cdot 10^{-9}$	2,9	469

Eichgerade:

Eichlösung µg/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
10	7,0	y = 0,41 x + 2,9
20	10,9	r = 0,9998
30	15,1	

* Einwaage pro 100 ml Probenlösung

Tab.17: Vergleich der gefundenen Eisengehalte mit den theoretischen Werten bei Ferrum muriaticum Dilut. D 1 bis D 8.

Verdünnung	gef. Gehalt g Fe/g Verd.	theor. Gehalt g Fe/g Verd.	% d.Th.
D 1	$30,9 \cdot 10^{-3}$	$30,0 \cdot 10^{-3}$	104,4
D 2	$4,6 \cdot 10^{-3}$	$3,0 \cdot 10^{-3}$	152,7
D 3	$358 \cdot 10^{-6}$	$300 \cdot 10^{-6}$	118,3
D 4	$30 \cdot 10^{-6}$	$30 \cdot 10^{-6}$	100,7
D 5	$3,7 \cdot 10^{-6}$	$3,0 \cdot 10^{-6}$	123,7
D 6	$377 \cdot 10^{-9}$	$300 \cdot 10^{-9}$	125,6
D 7	$13 \cdot 10^{-9}$	$30 \cdot 10^{-9}$	42,7
D 8	$14 \cdot 10^{-9}$	$3 \cdot 10^{-9}$	469,0

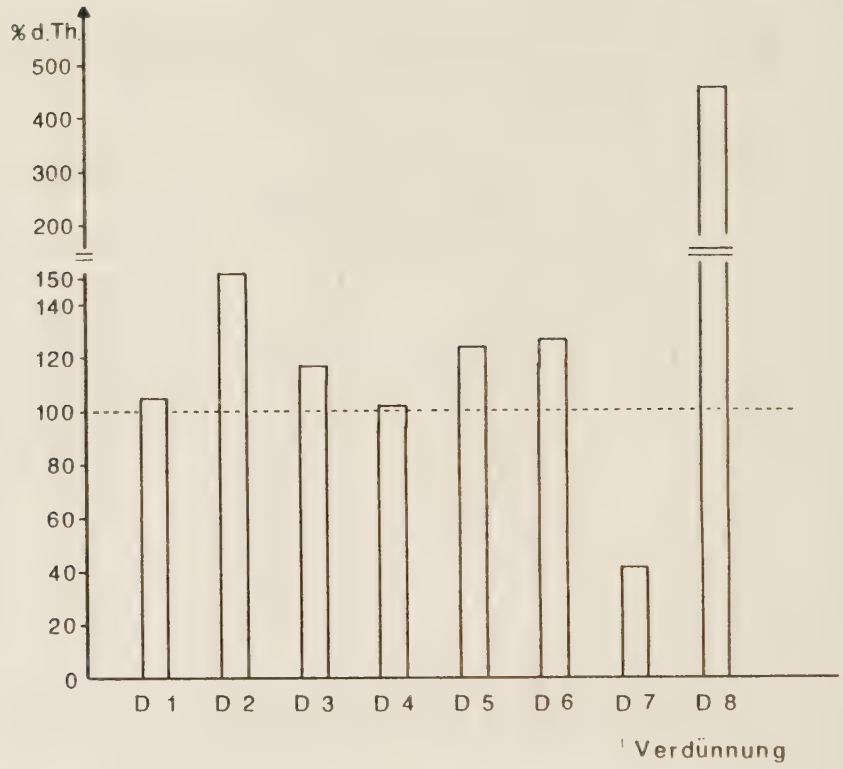


Abb.2: Eisengehalt in Ferrum muriaticum D 1 bis D 8 Dil. Gefundener Gehalt in Abhängigkeit vom theoretischen Wert in Prozent.

5.2 Triturationen

5.2.1 Vorbemerkungen

Bei der AAS-Gehaltsbestimmung von Eisen in homöopathischen Verreibungen (Ferrum metallicum) wurde bei den höheren Verdünnungen eine zunehmende Verkleinerung des Extinktionssignals beobachtet (Abb.4). Der Grund war folgender:
Bei Ferrum metallicum D 5 Trituratio mußte die Einwaage so groß sein, daß ihre Konzentration ungefähr 10% der Probenlösung ausmachte. Nur so war es möglich, in einem Konzentrationsbereich zu arbeiten, der gute Meßergebnisse erwarten ließ. Dadurch wurde aber auch der Lactoseanteil (Lactose ist Grundlage bei homöopathischen Verreibungen von Eisen) so hoch, daß beim Verdampfen des Lösungsmittels (0,1 N-HCl) in der Flamme die Brennerschneide verklebte. Die Flamme brannte nicht mehr gleichmäßig. Die "Schichtdicke" der absorbierenden Substanz im Strahlengang des Atomabsorptionsspektralphotometers wurde verringert (Abb.3).

normale Flamme

Flamme mit verklebter Brennerschneide

Abb.3: Aussehen der AAS-Flamme im Normalzustand und bei verklebter Brennerschneide.

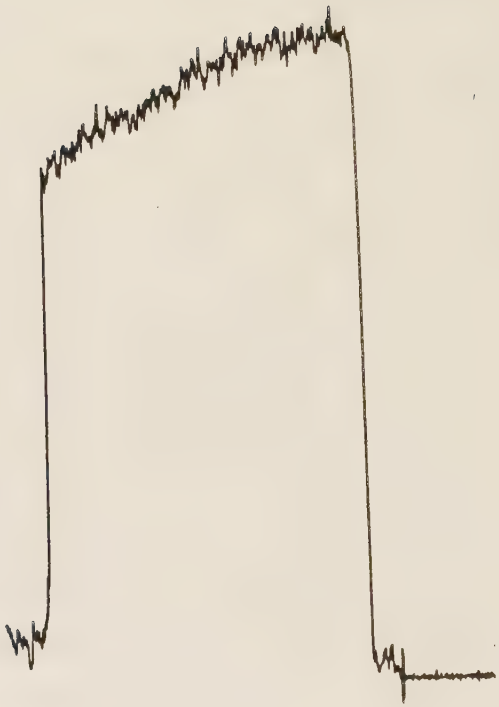


Abb.4: Schreiberaufzeichnung der Extinktionssignalerniedrigung durch Lactose.

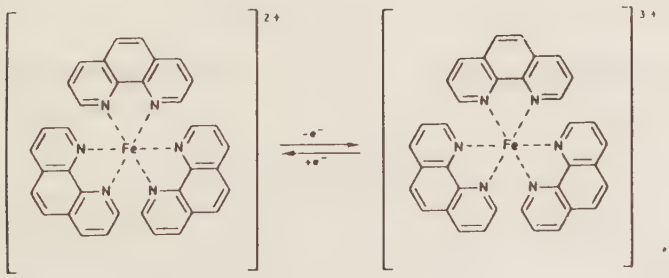
Lösung:	Eisen	500 µg
	Lactose	5 g
	0,5 N-HCl	ad 100 ml

Das ursprüngliche Extinktionssignal (rechts) sinkt durch zunehmende Verklebung der Brennerschneide ab.

Meßart: Continous + Measure

Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

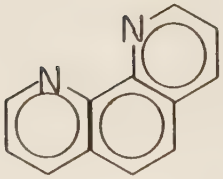
Um das Eisen von seiner Matrix zu trennen, kann man es bei hohen Temperaturen im Bombenrohr aufschließen[20].
In der Photometrie gibt es Methoden, nach denen Eisen als farbiger Komplex bestimmt wird. Zum Beispiel mit Hilfe von 1,10-Phenanthrolinhydrochlorid, das mit Eisen(II)-Ionen einen roten Komplex bildet. Diese Verbindung steht unter der Bezeichnung "Ferroin" als Reagenzlösung im Europäischen Arzneibuch. Es wird als Redoxindikator in der Cerimetrie verwendet. Das Tri-1,10-phenanthrolin-eisen(II)-ion läßt sich ohne Änderung der Struktur zum schwach blau gefärbten Eisen(III)-Komplex oxidieren, der Ferriin genannt wird. Allgemein versteht man unter Ferroinen intensiv rot gefärbte Eisen(II)-hexamin-Komplexe mit tertiären, heterocyclischen Aminen als Liganden[21].



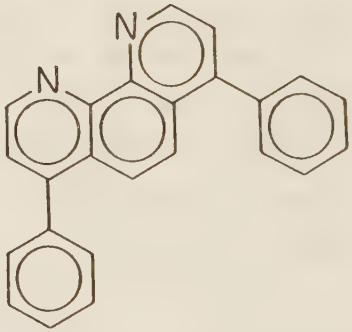
Ferroin Ferriin

Ebenso bildet auch 4,7-Dipheny1-1,10-phenanthrolin, das auch unter dem Namen Bathophenanthrolin bekannt ist, mit zweiwertigem Eisen einen roten Komplex. Nach CLARK[22] ist dieser mit unpolaren Lösungsmitteln extrahierbar und kann dann photometrisch bestimmt werden. SPARKS, VITA und WALKER[23]

beschreiben ein Verfahren, bei dem Eisen(II)-ionen als Bathophenanthrolinkomplex mit Hexon (= Isobutylmethylketon) extrahiert werden und der Gehalt der organischen Phase flammenatomabsorptionsspektrometrisch bestimmt wird. Auf diese Weise wurde Eisen in uranhaltigem Erz bestimmt. Die Gefahr radioaktiver Kontamination des Brenners wurde dadurch verhindert.



1,10-Phenanthrolin



4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin
(= Bathophenanthrolin)

Theoretisch müßte folgendes möglich sein:
Das zu bestimmende Eisen wird zusammen mit der Lactose gelöst und als lipophiler Bathophenanthrolinkomplex mit Hilfe eines unpolaren Lösungsmittels von seiner Matrix getrennt. Die organische Phase wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand wäßrig gelöst und der Eisengehalt dieser Lösung flammenatomabsorptionsspektrometrisch bestimmt.
Eventuell ließe sich auch eine Anreicherung des Eisens in der organischen Phase erreichen.

Diese Methode der Lösungsmittelextraktion setzt sich aus folgenden Schritten zusammen, die es zu optimieren gilt:

- Extraktion
- Probenvorbereitung nach der Extraktion.

5.2.2 Ausarbeitung einer Methode

5.2.2.1 Extraktion von Eisen mit Bathophenanthrolin

Lösungsmittel

FRIES und GETROST[24] lösten Bathophenanthrolin in einem Ethanol-Wasser-Gemisch 1 : 1. Bathophenanthrolin kristallisierte aber darin aus (0,33 g/100 ml) und war zu niedrig konzentriert. Die Zugabe von 20% Chloroform zu diesem Gemisch verhinderte die Kristallisation. Gab man diese Lösung zur eisenhaltigen, wäßrigen Lösung, so trennte sich sofort eine Chloroformphase ab, in der der größte Teil des Bathophenanthrolins gelöst war und daher nicht zur Komplexbildung in der wäßrigen Phase zur Verfügung stand. Eisen ging nicht quantitativ in die organische Phase über. Die Verwendung von absolutem Ethanol stabilisierte das Reagenz. Beim Eingießen in Wasser fällt Bathophenanthrolin zum Teil aus. Es bildet sich eine Suspension, die bei Anwesenheit von Eisen(II)-ionen rot gefärbt ist. Bathophenanthrolin steht vollständig zur Komplexbildung in der wäßrigen Lösung zur Verfügung.

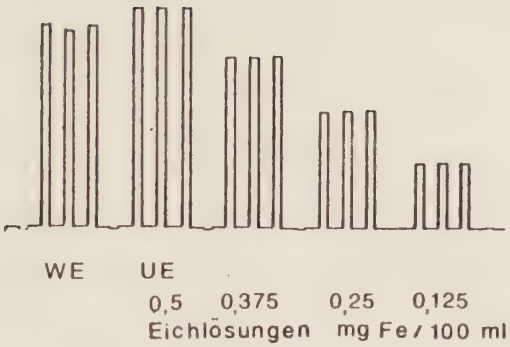
Einfluß des pH-Wertes

In konzentrierten Mineralsäuren ist Bathophenanthrolin löslich. Es ist anzunehmen, daß die Stickstoffatome im Bathophenanthrolinmolekül so stark protoniert sind, daß bei Anwesenheit von Eisenionen kaum Komplexbildung auftritt. In alkalischem Milieu besteht die Gefahr, daß durch ausgeflockte Hydroxide Eisen der Bestimmung entzogen wird. Nach NAKASHIMA und SAKAI[25] ist der Tris-(4,7-diphenyl-1,10-phenanthrolin)-Fe(II)-Komplex im pH-Bereich zwischen 2 und 6 stabil. Die Komplexkonstante beträgt $K = 10^{21,8}$, in 10proz. Ethanol bei 18°.

Zum Vergleich wurde die Komplexbildung zum einen in 0,1 N-HCl (pH 1) und zum anderen in einer mit Natriumacetat gepufferten Lösung durchgeführt.

Unter Komplexbildung bei pH 1 waren 90% des ursprünglich eingesetzten Eisens nachweisbar. Durch Puffern auf pH 4-5 konnte der Anteil des wiedergefundenen Eisens auf 96% gesteigert werden (Abb.5 und Tab.18).

pH 1



pH 4-5

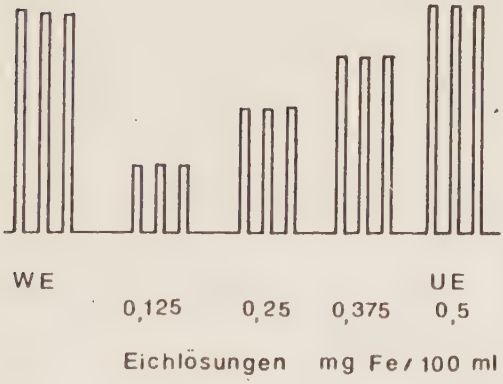


Abb.5 (zu Tab.18): Schreiberaufzeichnungen zum Vergleich der bei pH 1 und pH 4-5 durchgeführten Extraktion
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 1 A Time/sec.: 16
UE: Ursprünglich eingesetztes Eisen
WE: Wiedergefundenes Eisen

Tab.18: Meßwerte zum Vergleich der bei pH 1 und pH 4-5 durchgeführten Extraktion
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 1 A Time/sec.: 16

pH 1

	Skalenteile	mg	%
Ursprüngl. eingesetztes Eisen	16,4	0,498	100
Wiedergefundenes Eisen	14,8	0,446	90

Eichgerade:

Eichlösungen mg Fe/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
0,125	5,0	y = 30,7 x + 1,1
0,250	8,6	r = 0,9995
0,375	12,8	
0,500	16,4	

pH 4-5

	Skalenteile	mg	%
Ursprüngl. eingesetztes Eisen	17,0	0,495	100
Wiedergefundenes Eisen	16,4	0,477	96

Eichgerade:

Eichlösungen mg Fe/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
0,125	5,0	y = 32 x + 1,2
0,250	9,3	r = 0,9994
0,375	13,3	
0,500	17,0	

Unterschiedliches Verhalten von Fe^{2+} und Fe^{3+}

Betrachtet man die Komplexstabilität gemäß der Valence-Bond-Theorie, so müßte der Fe(II)-Bathophenanthrolin-Komplex stabiler sein als der Komplex mit dreiwertigem Eisen als Zentralion. In Fe(II)-Bathophenanthrolin besitzt das Zentralion 24 Elektronen und erreicht mit den 6 x 2 = 12 Elektronen seiner Liganden die Elektronenzahl von Krypton, nämlich 36. Fe^{3+} als Zentralion (23 Elektronen) erreicht mit den 12 Elektronen der Liganden nicht ganz die Kryptonkonfiguration[26]. Von Eisen(II)- und von Eisen(III)-Ionen wurde ermittelt, welcher Prozentsatz nach der Extraktion wiedergefunden werden konnte. Dazu wurden drei verschiedene Konzentrationen von Eisen(III)-chlorid in 0,1 N-HCl mit Natriumacetat auf pH 4-5 gepuffert und extrahiert. Drei weitere Eisen(III)-chlorid-Lösungen, mit den gleichen Konzentrationen wie die oben angeführten, wurden vor dem Puffern mit Hydroxylammoniumchlorid reduziert und sonst gleich behandelt.
Bei den Eisen(III)-Ionen wurden 73,2 ± 29,14% wiedergefunden. Bei Eisen(II)-Ionen 103,0 ± 2,78% (Abb.6 und 7, Tab.19 und 20).

Extraktionsmittel

Aufgrund seiner Dichte eignet sich Chloroform besser als solche organischen Extraktionsmittel, die leichter als Wasser sind, wie Isobutylmethylketon. Bei den Bestimmungen stellte sich heraus, daß bei dreimaligem Bathophenanthrolinzusatz und Ausschütteln die Extraktion quantitativ durchgeführt werden konnte.

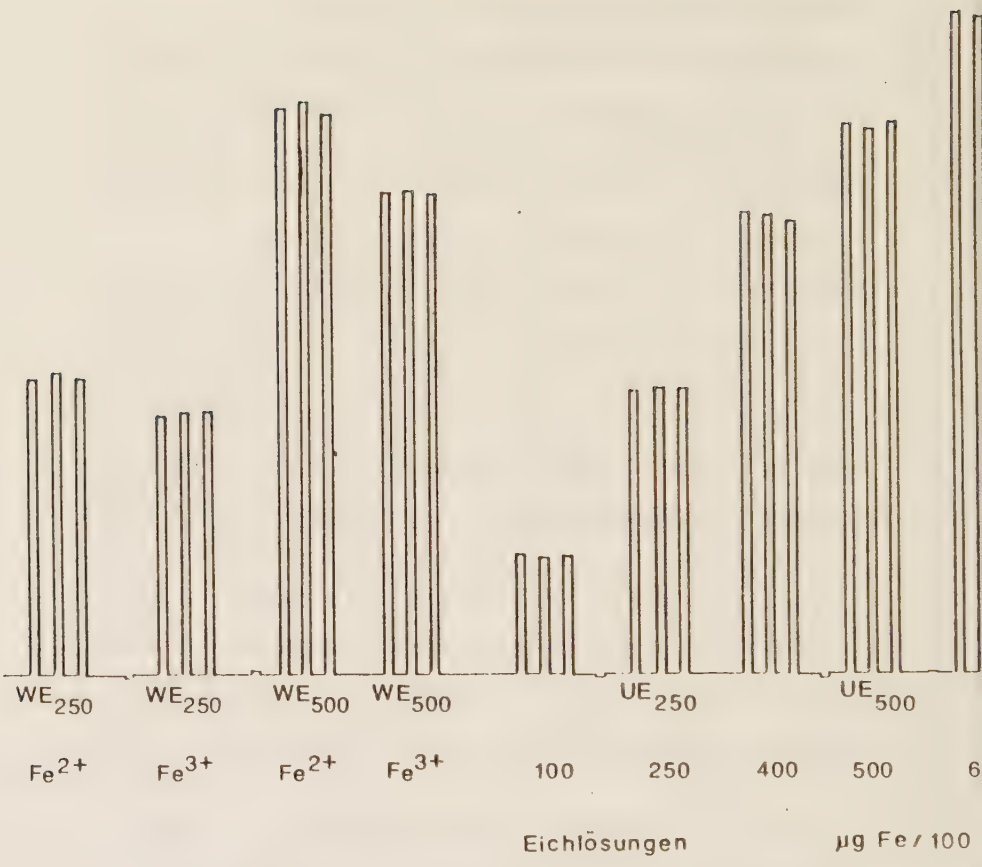


Abb.6 (zu Tab.19): Schreiberaufzeichnungen zum Vergleich von Fe^{2+} und Fe^{3+} bei der Extraktion
Meßart: Memory + Auto Start + Integrate
Meßbereich: 0 - 1 A Time/sec.: 16
UE: Ursprünglich eingesetzte Eisenmenge, 250 bzw. 500 µg
WE: Wiedergefundene Eisenmenge von ursprünglichen 250 bzw. 500 µg, als Fe^{2+} bzw. als Fe^{3+} extrahiert.

Tab.19: Meßwerte zum Vergleich von Fe^{3+} und Fe^{2+} bei der Extraktion
Meßart: Memory + Auto Start + Integrate
Meßbereich: 0 - 1 A Time/sec.: 16
Ursprünglich eingesetzt: 250 µg und 500 µg

		Skalenteile	µg	%
Ursprüngl. eingesetztes Eisen	UE_{250}	21,2	251	100,0
	UE_{500}	40,8	497	100,0
Wiedergef. Eisen als Fe^{2+} extr.	WE_{250}	22,3	265	105,5
	WE_{500}	42,2	515	103,5
Wiedergef. Eisen als Fe^{3+} extr.	WE_{250}	19,6	231	92,0
	WE_{500}	36,0	437	87,9

Eichgerade:

Eichlösung µg Fe/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
100	8,8	y = 0,08 x + 1,2
250	21,2	r = 0,9994
400	34,0	
500	40,8	
600	48,6	

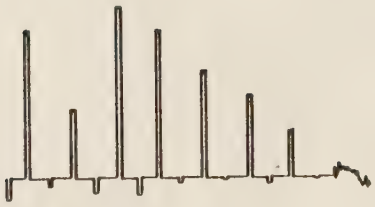


Abb.7 (zu Tab.20): Schreiberaufzeichnungen zum Vergleich von Fe^{2+} und Fe^{3+} bei der Extraktion
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 1 A Time/sec.: 32
UE: Ursprünglich eingesetzte Eisenmenge, 50 µg
WE: Wiedergefundene Eisenmenge von ursprünglichen 50 µg, als Fe^{2+} bzw. Fe^{3+} extrahiert.

Tab.20: Meßwerte zum Vergleich von Fe^{3+} und Fe^{2+} bei der Extraktion
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 32
Ursprünglich eingesetzt: 50 µg

		Skalenteile	µg	%
Ursprüngl. eingesetztes Eisen	UE_{50}	11,0	51,6	100,0
Wiedergef. Eisen als Fe^{2+} extr.	WE_{50}	11,0	51,6	100,0
Wiedergef. Eisen als Fe^{3+} extr.	WE_{50}	5,0	19,8	39,6

Eichgerade:

Eichlösung µg Fe/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
10	3,4	y = 0,19 x + 1,3
25	6,0	r = 0,9924
40	8,0	
50	11,0	
60	12,8	

5.2.2.2 Probenvorbereitung nach der Extraktion

Prinzipiell ist es möglich, in organischen Lösungsmitteln gelöste Elemente, mit Hilfe der Flammenatomabsorptionsspektrometrie (FAAS) zu bestimmen. Nicht jedes organische Lösungsmittel ist verwendbar, weil das Lösungsmittel über seine physikalischen Eigenschaften die Zerstäuberfunktion und über seine chemischen Eigenschaften die Flammenzusammensetzung und damit das Brennverhalten der Flamme stark beeinflußt.

Die Zerstäuber sind üblicherweise auf wäßrige Lösungen abgestimmt. Deshalb sollte die Viskosität des Lösungsmittels ähnlich derjenigen von Wasser sein. Wenig geeignet sind Methanol, Ethanol und Aceton, weil sie bereits beim Zerstäubungsvorgang verdampfen und dadurch zu Störungen führen können. Ungeeignet sind ferner Lösungsmittel, die stark leuchtende, rußende Flammen bilden oder solche, die flammenlöschend wirken. Das sind zum Beispiel halogenierte Kohlenwasserstoffe. Lösungsmittel, die die Flamme vergrößern, sind brauchbar. Allerdings muß dann die Stöchiometrie der Flamme speziell für das verwendete Lösungsmittel eingestellt werden. Vor allem aber muß sichergestellt sein, daß alle mit dem Lösungsmittel in Berührung kommenden Geräteteile, wie Ansaugkapillare, Zerstäuber, Mischkammer, Syphon und Abflußschlauch lösungsmittelbeständig sind[27].

Tab.21: Löslichkeit des Eisen(II)-bathophenanthrolin-Komplexes in verschiedenen wäßrigen Reagenzien.

Reagenz	Lösungsverhalten
HCl 37%	Löslich. Beim Verdünnen bildet sich Niederschlag.
HCl 25%	Nicht vollständig löslich.
H_2O_2 30%	Löslich bei 30-minütigem Erhitzen auf der Bunsenflamme. Beim Abkühlen und Verdünnen bildet sich eine Trübung.
HNO_3 65%	Löslich. Beim Verdünnen bildet sich Niederschlag.
H_2SO_4 konz.	Löslich beim Erhitzen. Bleibt klar beim Abkühlen. Beim Verdünnen bildet sich ein Niederschlag.
H_2O_2 30%-HNO_3 65% 2 : 1	Löslich beim Erwärmen auf dem Wasserbad. Bleibt nach Abkühlen und Verdünnen klar.

Um die Messung in wäßrigem Milieu durchführen zu können, wurde versucht, den Eisen(II)-Bathophenanthrolin-Komplex in verschiedenen Mineralsäuren oder in Wasserstoffperoxidlösung oder auch in Gemischen von beiden zu lösen.
In einer Mischung von Salpetersäure und Wasserstoffperoxidlösung konnte der Komplex vollständig gelöst werden (Tab.21). Bei dieser Behandlung wird offensichtlich die organische Substanz oxidativ zerstört, denn in der Lösung läßt sich kein Bathophenanthrolin mehr nachweisen.

5.2.2.3 Auswahl eines geeigneten Puffers

Problematik mit Natriumacetat

Es wurde unter den bis jetzt optimierten Bedingungen eine Eichgerade erstellt (Gerade A).
Zwischen 10 µg und 100 µg Fe/100 ml, einem Konzentrationsbereich, der in der Nähe der Nachweisgrenze liegt, war die Gleichung der Regressionsgeraden (Abb.9, Tab.22):
$y = 0,42 x + 5,3$ Korrelationskoeffizient: $r = 0,9899$
Zum Vergleich wurde im selben Konzentrationsbereich mit unbehandelten Eisen-Eichlösungen eine Eichgerade erstellt (Gerade B). Die Gleichung der Regressionsgeraden errechnete sich zu:
$y = 0,40 x + 3,1$ Korrelationskoeffizient: $r = 0,9975$
Die aus extrahierten Lösungen entstandene Eichgerade war bei gleicher Steigung um 2,2 Skalenteile parallel nach oben verschoben (Abb.8). Das bedeutet, daß durch die Methode des Extrahierens durchschnittlich 5,5 µg Eisen zuviel erfaßt wurde. Folglich wäre es notwendig, bei Konzentrationsmessungen von eisenhaltigen Lösungen, die durch Extraktion hergestellt worden sind, die Eichlösungen ebenfalls einer Extraktion zu unterziehen. Neben der Eichgeraden dient als ein weiteres Kriterium für die Richtigkeit einer Methode der Mittelwert aus n Proben mit gleichem, bekanntem Gehalt. Zur Bestimmung des Mittelwertes wurden n = 10 Proben mit einem Gehalt von jeweils 50 µg Eisen der Lösungsmittelextraktion unterzogen. Anschließend wurde in den Probenlösungen der Eisengehalt bestimmt (Abb.10, Tab.23). Der mittlere Gehalt aus 10 Proben war: $60,5 \pm 10,01$ µg Fe.

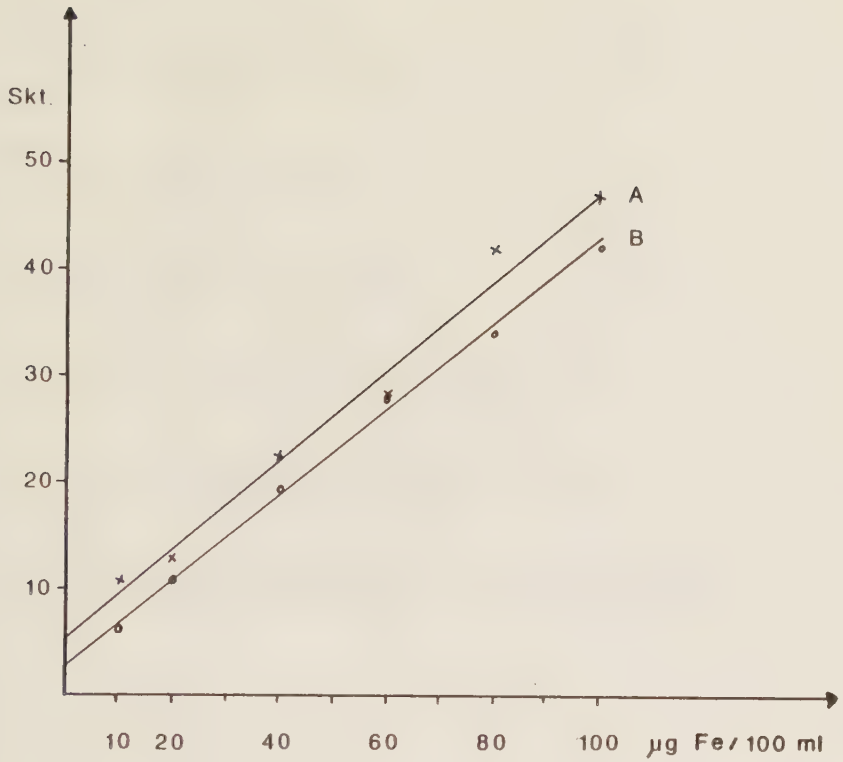


Abb.8: Vergleich zwischen Eichgerade A, die durch Extraktion der Eichlösungen gewonnen wurde und einer Eichgeraden aus unbehandelten Eichlösungen (B).
Bei Extraktion mit Natriumacetat auf pH 4-5 gepuffert.

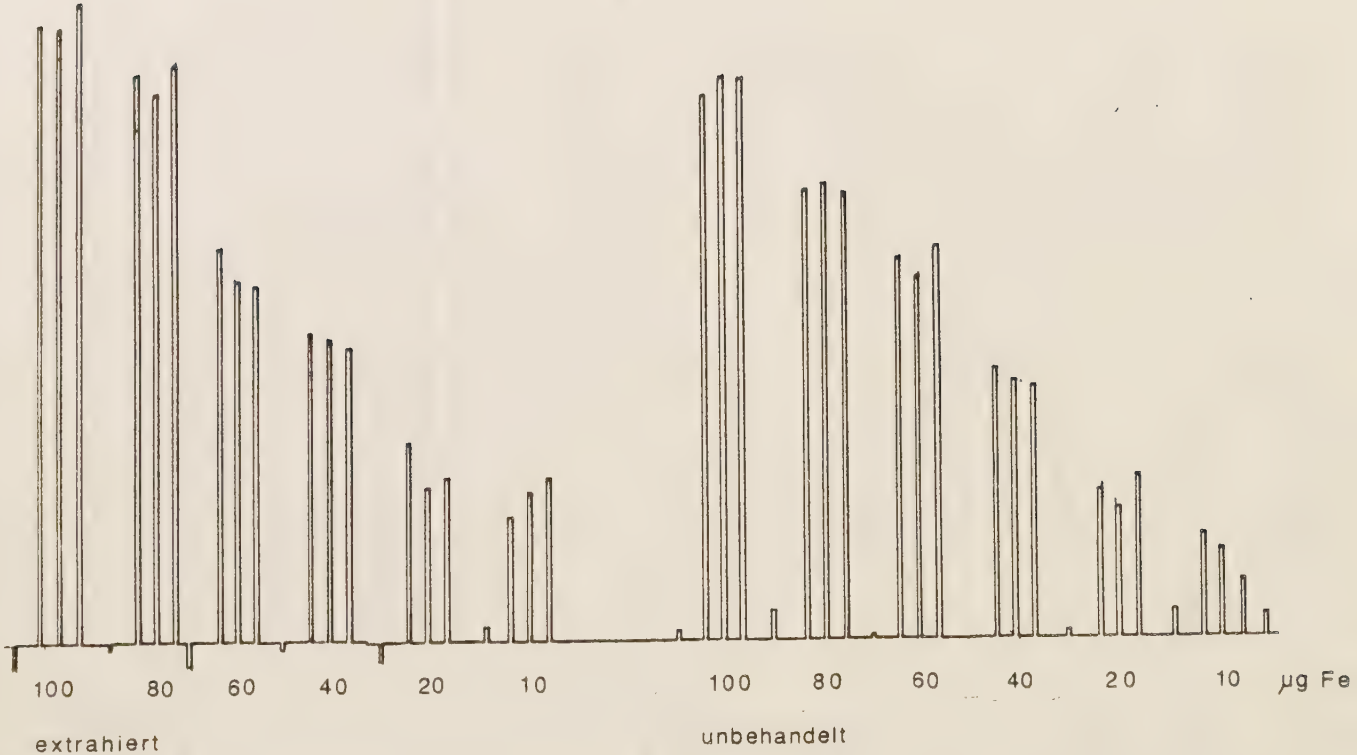


Abb.9 (zu Tab.22): Schreiberaufzeichnungen zu den Eichgeraden 10 µg - 100 µg Fe/100 ml
Vergleich von extrahierten und unbehandelten Standardlösungen
Meßart: Integrate + Memory Meßbereich: 0 - 0,1 A

Tab.22: Meßwerte zu den Eichgeraden 10 µg bis 100 µg
Eichlösungen A: Messung nach Extraktion
Eichlösungen B: Messung unbehandelter Eichlösungen.
Meßart: Memory + Auto Start + Integrate
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Fe-Konzentration µg Fe/100 ml	Skalenteile Lösungen A extrahiert	Skalenteile Lösungen B unbehandelt
10	10,8	6,1
20	12,8	10,9
40	22,6	19,3
60	27,8	28,2
80	42,2	33,7
100	46,9	41,7
Regressionsgerade	y = 0,42 x + 5,3	y = 0,40 x + 3,1
Korr.-Koeff.	r = 0,9899	r = 0,9975

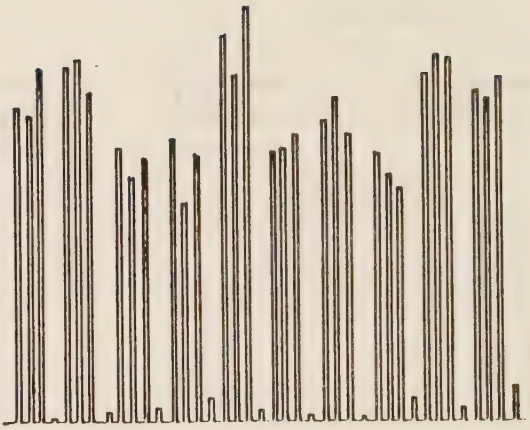


Abb.10 (zu Tab.23): Schreiberaufzeichung zur Bestimmung des Mittelwertes und der Standardabweichung von n = 10 Proben.
Fe-Gehalt jeder Probe: 50 µg (vor Extraktion)
Bei Extraktion mit Natriumacetat gepuffert.
Meßart: Memory + Auto Start + Integrate
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Tab.23: Meßergebnisse zur Bestimmung des Mittelwertes und der Standardabweichung von n = 10 Proben.
Fe-Gehalt jeder Probe: 50 µg (vor Extraktion).
Bei Extraktion mit Natriumacetat gepuffert.
Meßart: Memory + Auto Start + Integrate
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Probe Nr.	Skalenteile	µg Fe
1	24,7	65,1
2	26,7	70,8
3	18,5	47,6
4	22,6	59,2
5	20,6	53,5
6	28,6	76,1
7	19,1	49,3
8	19,4	50,1
9	26,0	68,8
10	24,3	64,0
$\bar{x}$		60,5
s		± 10,01
VK %		16,6

Eichgerade: Eichlösungen µg Fe/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
40	15,7	y = 0,35 x + 1,7
50	18,2	r = 0,9923
60	24,5	
100	36,7	

Wenn man die Eichgerade aus unbehandelten Lösungen mit derjenigen Eichgeraden vergleicht, die nach Komplexbildung und Extraktion erstellt worden ist, so erhält man einen Blindwert von durchschnittlich 5,5 µg Fe. Noch mehr, nämlich 10,45 µg Eisen wurden zuviel erfaßt bei der Messung von 10 Proben mit jeweils ursprünglich eingesetzten 50 µg Eisen. Das sind 20,9%. Außerdem waren die zufälligen Fehler, die durch die Standardabweichung ausgedrückt werden, mit $\pm$ 10,01 µg sehr groß (das bedeutet einen Variationskoeffizienten von 16,6%). Gelingt es, diesen Blindwert so zu erniedrigen, daß er vernachlässigbar klein wird, und außerdem die Standardabweichung zu verbessern, so würde die Meßmethode wesentlich vereinfacht: Nur noch die zu bestimmende Probe müßte extrahiert werden, nicht aber die Standardlösungen für die Eichgerade.

Als Ursache dieses Blindwertes von 5,5 µg bzw. 10,45 µg kommen verunreinigte Geräte oder auch der Staub in der Luft in Frage. Hauptsächlich werden Verunreinigungen durch Reagenzien eingeschleppt. Die Elementverunreinigungen, die durch Luftstaub und Geräteoberflächen bedingt sind, bewegen sich in Größenordnungen, die nur für die extreme Spurenanalytik - wenn die zu bestimmenden Absolutmengen die µg-Grenze zu unterschreiten beginnen - von Wichtigkeit sind[28].

Das zum Puffern verwendete Natriumacetat ist mit Eisen verunreinigt. Dessen Konzentration beträgt 0,0005%. Bei einer zugesetzten Menge von 2 g Natriumacetat (20 ml einer 10%igen Lösung) sind das 10 µg Eisen.

Es wurde eine Substanz gesucht, die mit Salzsäure einen ähnlichen pH-Bereich abpuffert wie Natriumacetat. Imidazol ergibt mit Salzsäure eine Pufferlösung für pH 6,2 - 7,8[29]. Um das Pufferverhalten von Imidazol zu untersuchen, wurden 50,0 ml 0,1 N-Salzsäure, in der 50,0 µg Eisen und 50 mg Hydroxylammoniumhydrochlorid gelöst waren, mit 0,2 M-Imidazollösung titriert und die Neutralisationskurve erstellt (Tab.24 und Abb.11). Aus der Tabelle und der Kurve erkennt man, daß 30 ml der 0,2 M-Imidazollösung nötig sind, um 50 ml 0,1 N-HCl, mit den oben angeführten Zusätzen, auf pH 6 zu puffern. Das entspricht 0,4 g Imidazol. Diese sind laut Herstellergarantie höchstens mit 4 µg Eisen verunreinigt.

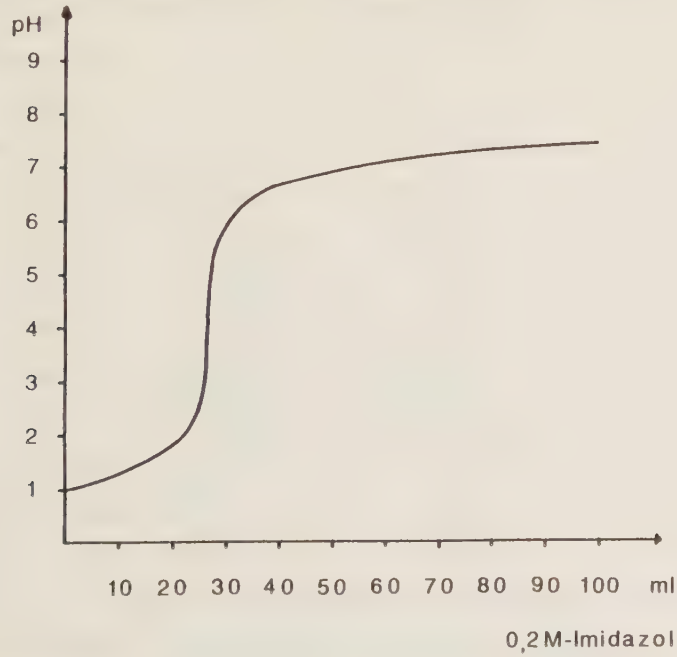


Abb.11: Titration von 50 ml 0,1 N-HCl + 50 µg Fe + 50 mg $NH_2OH \cdot HCl$ mit 0,2 M-Imidazol.

Tab.24 (zu Abb.11): Titration von 50,0 ml 0,1 N-HCl + 50,0 µg Fe + 50 mg $NH_2OH \cdot HCl$ mit 0,2 M-Imidazol, zur Erstellung der Neutralisationskurve.

Zusatz 0,2 M-Imidazol ml	pH	Zusatz 0,2 M-Imidazol ml	pH
0,0	1,0	27,1	5,0
5,9	1,2	27,3	5,2
9,5	1,3	27,5	5,3
11,8	1,4	27,7	5,4
14,1	1,5	28,0	5,5
16,5	1,6	28,4	5,6
18,3	1,7	28,8	5,7
19,9	1,8	29,2	5,8
21,2	1,9	29,6	5,9
22,3	2,0	30,9	6,1
24,1	2,3	32,1	6,2
24,8	2,4	33,0	6,3
25,0	2,5	34,1	6,4
25,4	2,6	35,8	6,5
25,6	2,7	37,9	6,6
26,1	3,0	40,3	6,7
26,2	3,1	43,2	6,8
26,4	3,3	47,6	6,9
26,5	3,7	52,8	7,0
26,6	4,0	57,9	7,1
26,7	4,2	64,8	7,2
26,8	4,4	74,4	7,3
26,9	4,7	86,0	7,4
27,0	4,8	100,0	7,5

5.2.2.4 Überprüfung

Eichgeraden

Um einen Hinweis auf die Richtigkeit der Methode zu bekommen, wurden zwei Eichgeradenpaare erstellt:

1. 0,0 µg bis 100 µg Fe im Meßbereich 0 - 0,1 A (Abb.14)
2. 100 µg bis 1000 µg Fe im Meßbereich 0 - 0,5 A (Abb.15)

Die Meßwerte für jeweils eine Gerade von jedem Eichgeradenpaar wurden aus unbehandelten Eichlösungen ermittelt (Eichgerade B). Die Meßwerte zu den anderen Eichgeraden wurden in extrahierten Probelösungen bestimmt (Eichgerade A).
Um einen unmittelbaren Vergleich zu haben, wurde jedes Lösungspaar - also behandelte und unbehandelte Lösung - das theoretisch den selben Eisengehalt haben sollte, hintereinander gemessen (Abb.12 und 13, Tab.24 und 25).
Der Bereich von 0,0 µg bis 100,0 µg Fe/100 ml liegt in der Nähe der Nachweisgrenze. Hier müßten sich also etwaige Eisenverluste oder Eisenverunreinigungen durch relativ starke Abweichungen deutlich zeigen. Handelt es sich um systematische Fehler, müßte die Eichgerade parallel nach unten oder oben versetzt sein. Zufällige Fehler müßten eine schlechte Korrelation ergeben. Über den Korrelationskoeffizienten r kann bei gewählter Irrtumswahrscheinlichkeit (1% oder 5%) geprüft werden, ob signifikante Zusammenhänge zwischen Meßreihen bestehen[30]. So muß bei 7 Wertepaaren der Korrelationskoeffizient größer oder gleich 0,8745 sein, damit bei 1 prozentiger Irrtumswahrscheinlichkeit Signifikanz vorliegt. Bei 6 Wertepaaren beträgt dieser Zufallshöchstwert 0,9172.

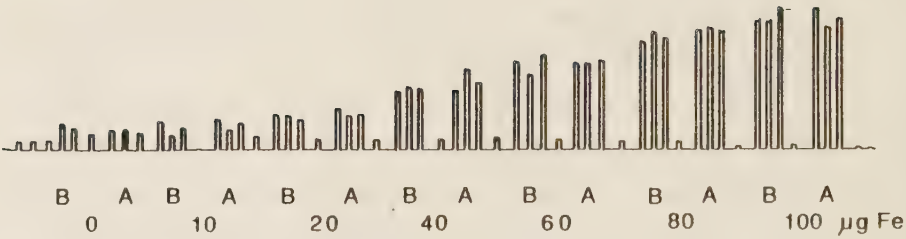


Abb.12 (zu Tab.25): Schreiberaufzeichnungen zu den Eichgeraden 0 bis 100 µg, gepuffert mit Imidazol.
Eichlösungen A: Messung nach Extraktion
Eichlösungen B: Messung unbehandelter Eichlösungen
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

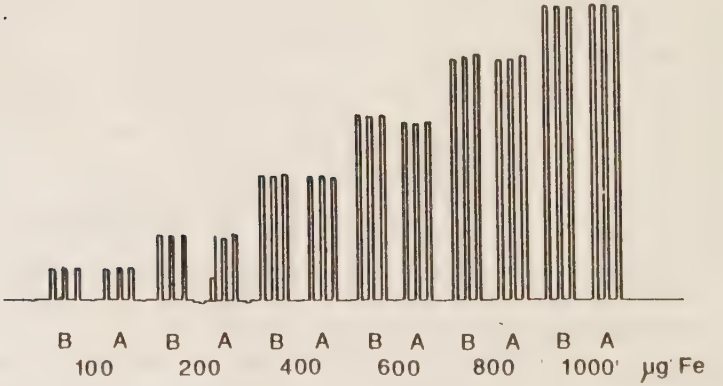


Abb.13 (zu Tab.26): Schreiberaufzeichnungen zu den Eichgeraden 100 bis 1000 µg Fe, gepuffert mit Imidazol.
Eichlösungen A: Messung nach Extraktion
Eichlösungen B: Messung unbehandelter Eichlösungen
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 0,5 A Time/sec.: 16

Tab.25: Meßwerte zu den Eichgeraden 0 bis 100 µg Fe, gepuffert mit Imidazol.
Eichlösungen A: Messung nach Extraktion
Eichlösungen B: Messung unbehandelter Eichlösungen
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Fe-Konzentration µg Fe/100 ml	Skalenteile Lösungen A extrahiert	Skalenteile Lösungen B unbehandelt
0	1,3	1,3
10	1,9	1,6
20	2,7	2,5
40	5,2	4,5
60	6,5	6,4
80	8,9	8,4
100	9,9	9,9
Regressionsgerade	y = 0,09 x + 1,17	y = 0,09 x + 0,92
Korr.-Koeff.	r = 0,9954	r = 0,9977

Tab.26: Meßwerte zu den Eichgeraden 100 bis 1000 µg Fe gepuffert mit Imidazol.
Eichlösung A: Messung nach Extraktion
Eichlösung B: Messung unbehandelter Eichlösungen
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 0,5 A Time/sec.:

Fe-Konzentration µg Fe/100 ml	Skalenteile Lösungen A extrahiert	Skalenteile Lösungen B unbehandelt
100	2,4	2,4
200	4,7	4,8
400	9,1	9,2
600	13,1	13,6
800	17,9	18,0
1000	21,9	21,8
Regressions-gerade	y = 0,022 x + 0,31	y = 0,022 x + 0,44
Korr.-Koeff.	r = 0,9998	r = 0,9996

Im Bereich 0 bis 100 µg Fe/100 ml ergab sich für die Eichgerade B aus unbehandelten Lösungen folgende Gleichung:

$y = 0{,}09\ x + 0{,}92$ Korr.-Koeff.: $r = 0{,}9977$

Für die Eichgerade A aus extrahierten Lösungen ergab sich folgende Gleichung:

$y = 0{,}09\ x + 1{,}17$ Korr.-Koeff.: $r = 0{,}9954$

Die Eichgerade A aus extrahierten Lösungen war um 0,25 Skalenteile nach oben versetzt gegenüber der Eichgeraden B aus unbehandelten Eichlösungen. Das entspricht 2,7 µg Eisen. Gegenüber der Natriumacetatmethode konnte der Blindwert in diesem niederen Konzentrationsbereich um 50% gesenkt werden.

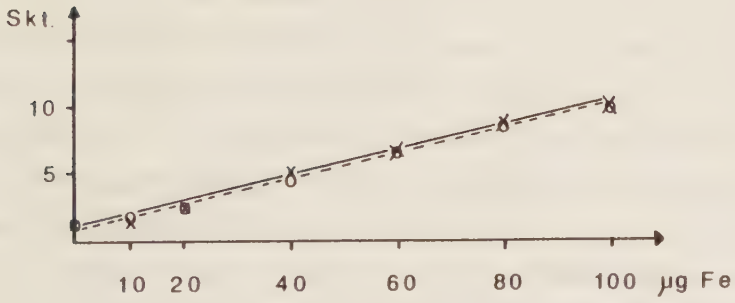


Abb.14: Eichgeraden im Bereich 0 - 100 µg Fe, gepuffert mit Imidazol

Eichgerade A: —— Meßpunkte: x

Eichgerade B: ---- Meßpunkte: o

Zusätzlich wurden in einem zehnfach höheren Konzentrationsbereich zwei Eichgeraden erstellt. Für die eine wurden unbehandelte Eichlösungen verwendet (Eichgerade B), für die andere (Eichgerade A) waren die Probelösungen vor der Messung dem Extraktionsverfahren unterzogen worden. Im Bereich von 100 bis 1000 µg Fe/100 ml ergab sich für die Eichgerade B aus unbehandelten Lösungen folgende Gleichung:

$y = 0{,}022\ x + 0{,}44$ Korr.-Koeff.: $r = 0{,}9996$

Für die Eichgerade A aus extrahierten Lösungen ergab sich folgende Gleichung:

$y = 0{,}022\ x + 0{,}31$ Korr.-Koeff.: $r = 0{,}9998$

Eichgerade A aus extrahierten Lösungen ist um 0,13 Skalenteile gegenüber Eichgerade B parallel nach unten versetzt. Das heißt, daß durch das Extraktionsverfahren im Konzentrationsbereich zwischen 100 und 1000 µg durchschnittlich 4,5 µg Eisen verloren gegangen waren. Im ungünstigsten Fall, nämlich bei der niedrigsten Konzentration (100 µg) betrug der relative Eisenverlust 4,5%. Bezogen auf die höchste Konzentration (1000 µg) war der relative Eisenverlust 0,45%. Die Korrelationskoeffizienten waren in allen Fällen so, daß die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1% war.

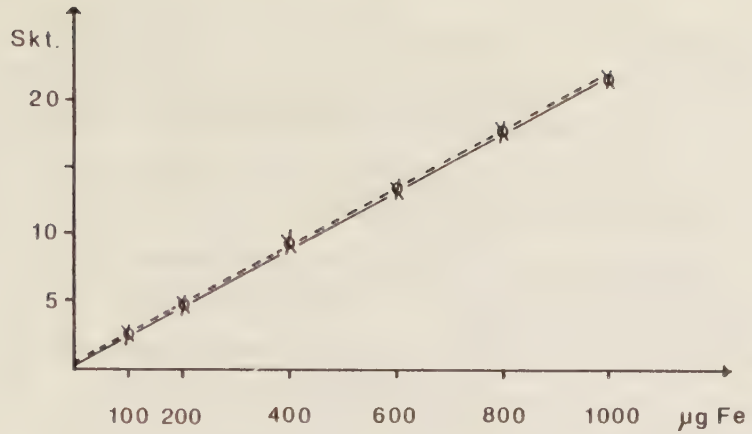


Abb.15: Eichgeraden im Bereich 100 - 1000 µg Fe
gepuffert mit Imidazol
Eichgerade A (extr.): ——— Meßpunkte: x
Eichgerade B (unbeh.): ----- Meßpunkte: o

Richtigkeit und Präzision

Die Richtigkeit einer Methode hängt von den systematischen Fehlern ab, die sich als gleichgerichtete Abweichung vom wahren Gehalt einer Probe zeigen. Dies drückt sich durch dem Mittelwert $\bar{x}$ von n Proben aus.
Die Präzision hängt von der Zahl der zufälligen Fehler ab, die dafür verantwortlich sind, daß bei wiederholter Analyse trotz gleicher Konzentration keine identischen Ergebnisse erhalten werden. Zufällige Fehler drücken sich über die Standardabweichung aus.

Zur Ermittlung des Mittelwertes wurden n = 10 Proben mit einem Gehalt von jeweils 50 µg Eisen der Extraktion unterzogen. Anschließend wurde in den Probelösungen der Eisengehalt bestimmt. Der Mittelwert $\bar{x}$ war 51,0 ± 2,43 µg Fe, der Variationskoeffizient 4,8% (Abb.16, Tab.27).
Zum tatsächlichen Wert besteht kein signifikanter Unterschied. Es wurde durch die Verwendung von Imidazol als Puffersubstanz eine deutliche Verbesserung der Methode erzielt. Bei der Verwendung von Natriumacetat betrug der Mittelwert 60,5 ± 10,01 µg Fe, der Variationskoeffizient 16,6%.

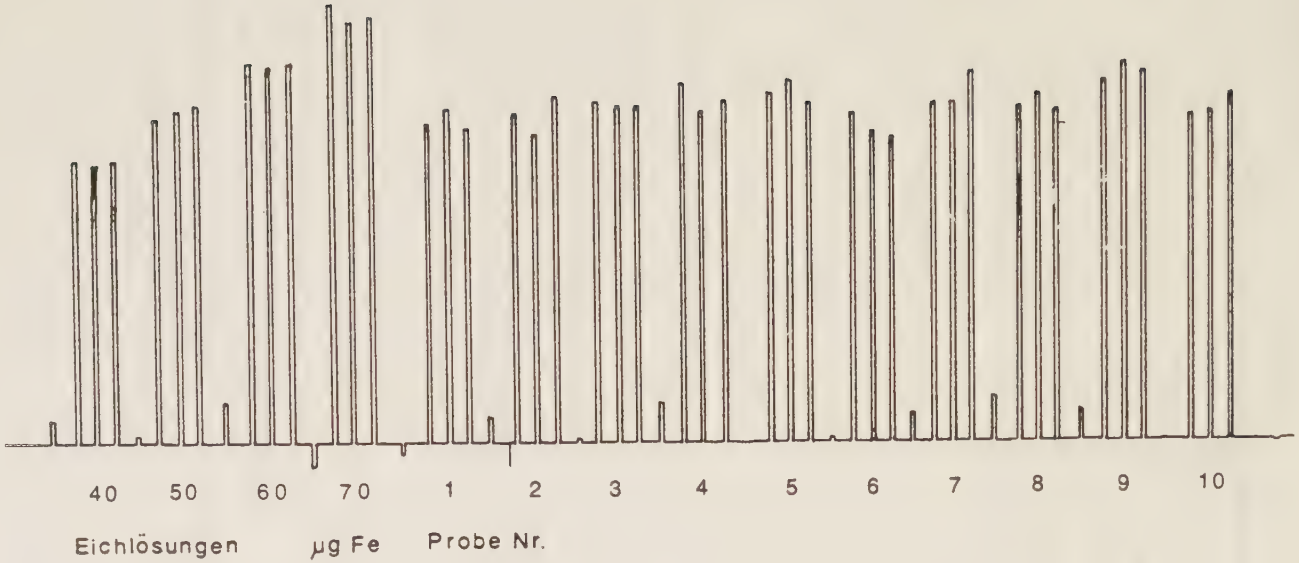


Abb.16 (zu Tab.27): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung des Mittelwertes und der Standardabweichung von n = 10 Proben, gepuffert mit Imidazol.
Meßart: Memory + Auto Start + Integrate
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 32

Tab.27: Meßwerte zur Bestimmung des Mittelwertes und der Standardabweichung von n = 10 Proben.
Fe-Gehalt jeder Probe vor der Extraktion: 50 µg, gepuffert mit Imidazol.
Meßart: Memory + Auto Start + Integrate
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 32

Probe Nr.	Skalenteile	µg Fe
1	24,2	48,1
2	24,7	49,5
3	25,4	51,4
4	25,8	52,5
5	26,2	53,6
6	23,6	46,5
7	26,3	53,9
8	25,3	51,2
9	26,0	53,1
10	25,1	50,6
$\bar{x}$		51,0
s		± 2,43
VK %		4,8

Eichgerade:

Eichlösung µg Fe/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
40	21,2	y = 0,36 x + 6,7
50	25,0	r = 0,9998
60	28,4	
70	32,2	

Wiederfindungsrate

Zur weiteren Überprüfung der Richtigkeit der Methode wurde die Wiederfindungsrate bestimmt, indem nicht von Eisenstandardlösungen, sondern von einer Eisen-Lactose-Verreibung ausgegangen wurde.
Zu Ferrum metallicum D 4 Trituratio wurden verschiedene, definierte Eisenmengen addiert und, nach Extraktion, in jeder Probe der Eisengehalt bestimmt (Abb.17, Tab.28).
Es ergaben sich Wiederfindungsraten zwischen 96,8 und 100,9% ($\bar{x}$ = 98,4 ± 1,8%).

Überprüfung der Richtigkeit durch Additionsmethode (Methode II)

In selbsthergestellter Verreibung Ferrum metallicum D 4 wurde mit Hilfe der Additions- oder Zumischmethode der Eisengehalt bestimmt. Eingesetzt wurden 5 Probenlösungen, die alle der Extraktion unterzogen wurden. Es wurden n = 3 Bestimmungen durchgeführt (Abb.18, Tab.29).
Ergebnis:

Fe-Gehalt (Best. d. Methode II) $102,6 \pm 4,9 \cdot 10^{-6}$ g/g

Fe-Gehalt (Best. d. Methode I) $96,3 \pm 7,6 \cdot 10^{-6}$ g/g

Der Student-t-Test zeigte, daß kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Mittelwerten vorlag. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die Richtigkeit.

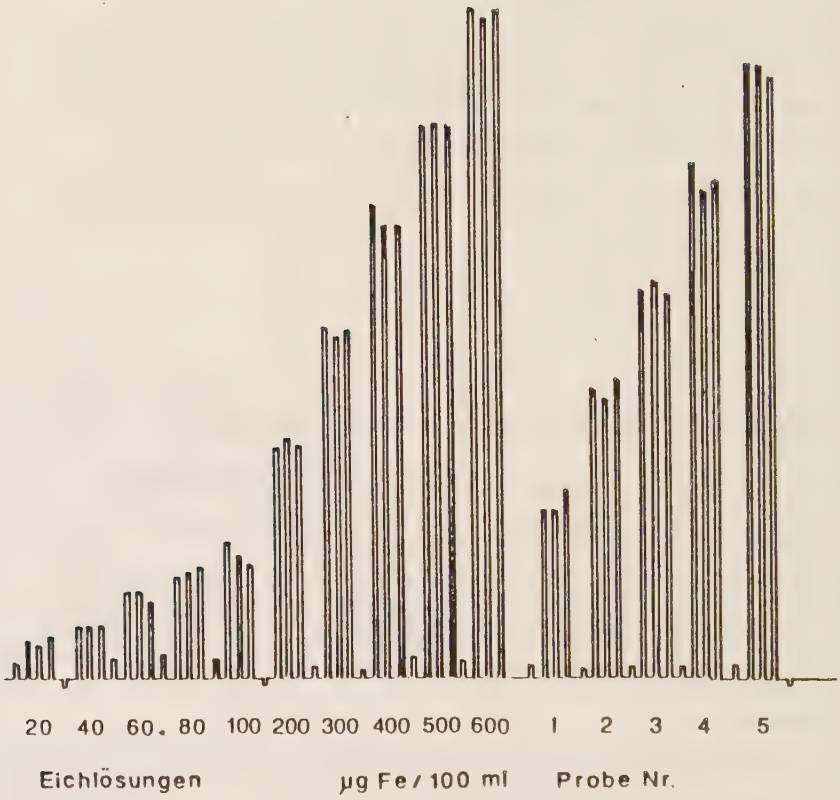


Abb.17 (zu Tab.28): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung der Wiederfindungsrate nach Extraktion, gepuffert mit Imidazol auf pH 6.
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Tab.28: Meßwerte zur Bestimmung der Wiederfindungsrate nach Extraktion, gepuffert mit Imidazol auf pH 6.
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16
Ursprüngliche Einwaage: 1,5000 g Ferrum metallicum D 4 Trit.

Probe Nr.	Skalenteile	Fe-Menge µg	addierte Fe-Menge µg	gefund. Fe-Menge µg	Wiederfindungsrate %
1	13,0	146,5	0	-	-
2	21,4	249,4	100	100,9	100,9
3	28,9	342,0	200	193,5	96,8
4	37,0	442,0	300	293,5	97,8
5	45,0	540,7	400	392,2	98,1
$\bar{x}$					98,4
s					± 1,76%

Eichgerade:

Eichlösung µg/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
20	2,7	y = 0,081 x + 1,2
40	3,9	r = 0,9999
60	6,1	
80	7,8	
100	9,2	
200	17,4	
300	25,7	
400	34,1	
500	41,1	
600	49,4	

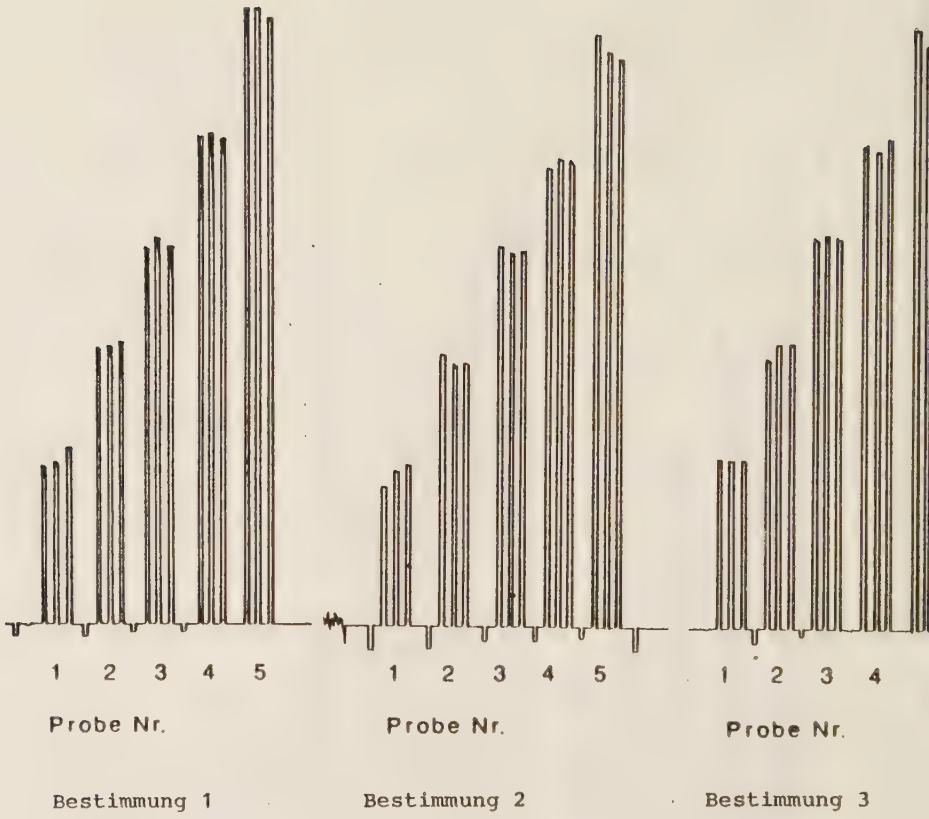


Abb.18 (zu Tab.29): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 4 Trituratio mit Hilfe von Methode II (Additionsmethode)
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Tab.29: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 4 Trituratio mit Hilfe von Methode II (Additionsmethode) zur Überprüfung der durch Methode I (Eichgerade) gefundenen Werte
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Probe Nr.	addierte Fe-Menge µg	Skalenteile Bestimmung 1	Bestimmung 2	Bestimmung 3
1	0	12,3	11,4	12,6
2	100	20,8	19,9	20,8
3	200	28,4	28,1	29,2
4	300	34,4	34,7	35,9
5	400	45,7	43,1	44,5

	Bestimmung 1	Bestimmung 2	Bestimmung 3
Regressionsger.	y=0,08x+12,2	y=0,08x+11,8	y=0,08x+12,8
Korr.-Koeff.	r = 0,9994	r = 0,9992	r = 0,9994
gef. Fe-Menge in Probe Nr. 1	148,5 µg	150,9 µg	162,5 µg
Fe-Gehalt g/g Trituratio*	$99,0 \cdot 10^{-6}$	$100,6 \cdot 10^{-6}$	$108,3 \cdot 10^{-6}$

* Einwaage war 15,0 g in 100 ml 0,1 N-HCl, die 1 : 10 verdünnt wurde.

Blindwert und Nachweisgrenze

Für den Blindwert des Lösungsmittelextraktionsverfahrens gepuffert mit Imidazol auf pH 6 wurde folgendes Ergebnis erhalten (Abb.19, Tab.30):

$4{,}2 \pm 1{,}77$ µg Fe

Nach KAISER[31] läßt sich aus diesen Werten die Nachweisgrenze der Methode berechnen. Die Nachweisgrenze beträgt:

9,5 µg Fe

Das bedeutet, daß bei einer Gehaltsbestimmung, bei der das Lösungsmittelextraktionsverfahren angewendet wird, gefundene Eisenmengen, die kleiner als 9,5 µg sind, nicht mehr als reell anerkannt werden können.

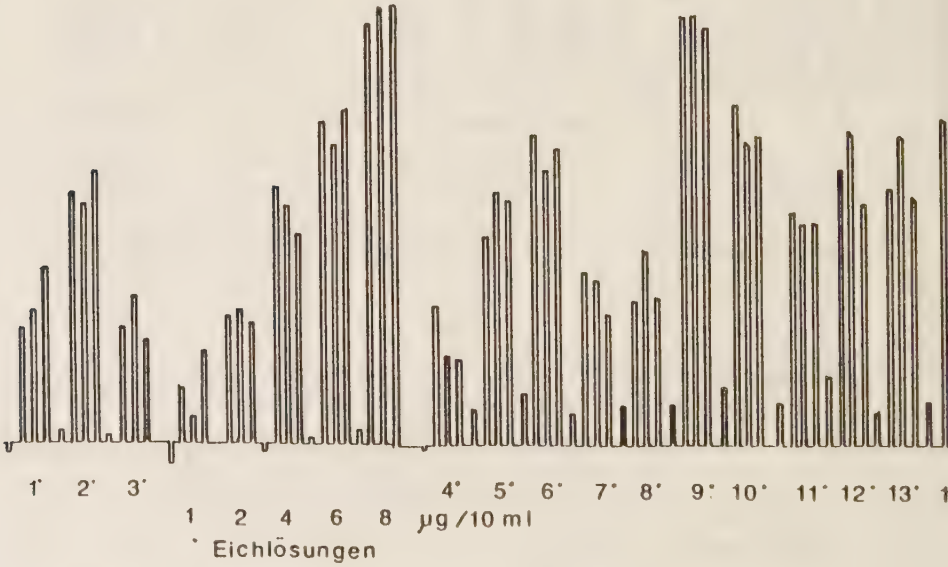


Abb.19 (zu Tab.30): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung des Blindwertes bei der Lösungsmittelextraktion von Eisen (mit Imidazol gepuffert).
1' - 14': Probennummer
Meßart: Memory + Continous + Integrate

Tab.30: Meßwerte zur Bestimmung des Blindwertes bei der Lösungsmittelextraktion von Eisen (mit Imidazol gepuffert).
Meßart: Memory + Continous + Integrate
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Probe	Skalenteile	µg Fe/10 ml
1	10,5	2,4
2	18,9	4,6
3	9,1	2,0
4	7,6	1,6
5	17,3	4,2
6	21,8	5,1
7	11,4	2,6
8	11,9	2,8
9	31,5	7,9
10	23,5	5,8
11	16,7	4,0
12	21,5	5,3
13	20,1	4,9
14	22,6	5,6
$\bar{x}$		4,2 ± 1,77 µg

Eichgerade: Eichlösung µg /10 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
1	4,4	y = 3,8 x + 1,3
2	9,5	r = 0,9982
4	17,4	
6	23,7	
8	31,9	

5.2.3 Ergebnis und Diskussion

Es wurde mit Hilfe der neuen Methode der Eisengehalt in Ferrum metallicum Trituration bestimmt (Abb.20-28, Tab.32-40). Verwendet wurden Handelspräparate und selbst hergestellte Verreibungen. Die Nachweisgrenze bei der ausgearbeiteten Eisenbestimmungsmethode betrug 9,5µg Fe. Stimmt der tatsächliche Eisengehalt in homöopathischen Verreibungen mit dem theoretischen überein, so muß bei der 7. Dezimalpotenz die Einwaage größer als 100 g, bei der 8. Dezimalpotenz größer als 1000 g sein. Es schien deshalb zunächst realistisch, die Gehaltsbestimmung nur bis D 7 durchzuführen. Erst im Verlauf der Messungen wurde die Bestimmung auch auf höhere Potenzen ausgedehnt, da erkannt wurde, daß die gefundenen Fe-Werte wesentlich über den theoretischen Werten lagen. Bis zur 3. Dezimalpotenz war die Einwaage so niedrig, daß sich der Lactoseanteil in der Probelösung nicht störend auf das Brennverhalten der Flamme auswirkte. Erst ab der 4. Dezimalpotenz wurde das Eisen durch Extraktion von seiner Matrix getrennt.

Bis zur 5. Dezimalpotenz entsprachen die gemessenen Eisengehalte - abgesehen von kleinen Schwankungen - den theoretischen Gehalten. Ab D 6 war beim absoluten Eisengehalt kaum mehr eine Abnahme festzustellen. Folglich stieg die prozentuale Abweichung vom theoretischen Gehalt sprunghaft an. Der relativ hohe Eisengehalt in den höheren Potenzen ließ auch noch eine Gehaltsbestimmung in D 8 zu. Die Einwaage betrug

10 g bei der selbst hergestellten Verreibung bzw. 15 g bei der Handelsware. Es fällt auf, daß bis D 5 die Schwankungen bei den Handelspräparaten wesentlich stärker waren, als bei den selbst hergestellten Verreibungen. Es ist anzunehmen, daß die Handelspräparate nicht aus einer Verdünnungsreihe stammen, was bei den selbst hergestellten Verreibungen der Fall ist. Die erhöhten Eisengehalte bei den Dezimalverreibungen ab D 6 lassen vermuten, daß der als Grundlage verwendete Milchzucker mit Eisen verunreinigt ist (Tab.31, Abb.32). Durch eine Gehaltsbestimmung in der verwendeten Lactose konnte dies nicht bestätigt werden (Abb.30, Tab.42). Die gefundenen Eisenwerte lagen mit $271 \cdot 10^{-9}$ g/g bei einer Einwaage von 40 g unter der Nachweisgrenze. Wurde dieselbe Lactose demselben Mahlprozeß ausgesetzt wie die Triturationen bei der Potenzierung, so stieg der Eisengehalt auf $1{,}4 \cdot 10^{-6}$ g/g an (Abb.31, Tab.43). Das erklärt den zu hohen Eisengehalt ab D 6.

Zusätzlich wurde noch eine sogenannte Hochpotenz untersucht (Abb.29, Tab.41): Bei Ferrum metallicum C 200 wurde fast der gleiche absolute Eisengehalt wie bei D 7 festgestellt. Setzt man diesen Wert ($1{,}5 \cdot 10^{-6}$ g/g) in Relation zum theoretischen Wert, so bedeutet das 10^{396}%.

Tab.31: Gehaltsbestimmung in homöopathischen Verreibungen. Ferrum metallicum D 1 bis D 8 und C 200. Vergleich zwischen Handelspräparaten und selbst hergestellten Verreibungen.

Dezimal-potenz	Handelspräparate Gehalt g/g	% d.Th.	selbst hergest. Verreibungen Gehalt g/g	% d.Th.
D 1	$94,5 \cdot 10^{-3}$	94,5	$96,4 \cdot 10^{-3}$	100,0
D 2	$10,2 \cdot 10^{-3}$	102,3	$9,5 \cdot 10^{-3}$	99,0
D 3	$944 \cdot 10^{-6}$	94,4	$954 \cdot 10^{-6}$	99,3
D 4	$106 \cdot 10^{-6}$	105,8	$96,3 \cdot 10^{-6}$	100,4
D 5	$7,8 \cdot 10^{-6}$	78,1	$9,92 \cdot 10^{-6}$	103,7
D 6	$2,7 \cdot 10^{-6}$	262,3	$5,5 \cdot 10^{-6}$	583,9
D 7	$1,8 \cdot 10^{-6}$	1777	$4,4 \cdot 10^{-6}$	4593
D 8	$0,8 \cdot 10^{-6}$	8089	$3,8 \cdot 10^{-6}$	39602
C 200	$1,5 \cdot 10^{-6}$	$1,5 \cdot 10^{396}$		

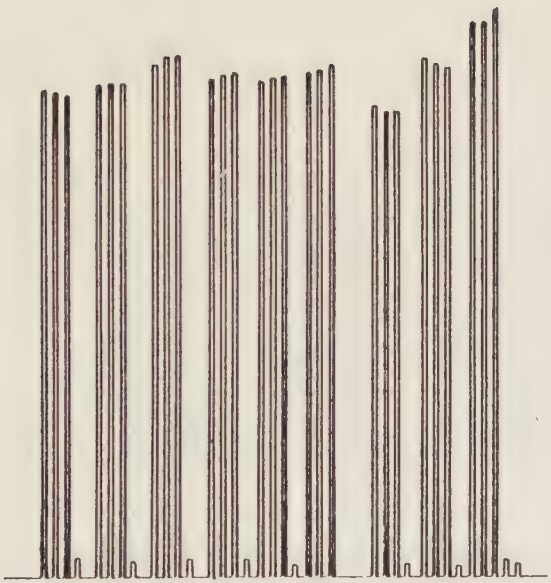


Abb.20 (zu Tab.32): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 1 Trituratio. Handelspräparat und selbsthergestellte Verreibung.
Meßart: Memory + Auto Start + Integrate
Meßbereich: 0 - 1 A Time/sec.: 16

Tab.32: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 1 Trituratio. Handelspräparat und selbsthergestellte Verreibung.
Meßart: Memory + Auto Start + Integrate
Meßbereich: 0 - 1 A Time/sec.: 16

Handelspräparat

Probe	Einwaage mg	Skalenteile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	% d.Th.
D 1_1	10,0	36,3	934	$93,4 \cdot 10^{-3}$	1000	93,4
D 1_2	10,3	37,0	954	$92,6 \cdot 10^{-3}$	1030	92,6
D 1_3	10,3	38,8	1005	$97,6 \cdot 10^{-3}$	1030	97,6
$\bar{x}$				$94,5 \cdot 10^{-3}$		94,5
s				$\pm 2,7 \cdot 10^{-3}$		$\pm$ 2,7

Selbsthergestellte Verreibung:

Probe	Einwaage mg	Skalenteile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	% d.Th.
D 1_1	10,0	37,7	974	$97,4 \cdot 10^{-3}$	974	100
D 1_2	10,0	37,5	968	$96,8 \cdot 10^{-3}$	968	100
D 1_3	10,4	38,2	988	$95,0 \cdot 10^{-3}$	988	100
$\bar{x}$				$96,4 \cdot 10^{-3}$		100
s				$\pm 1,2 \cdot 10^{-3}$		

Eichgerade:

Eichlösung µg/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
900	35,1	y = 0,036 x + 3,1
1000	38,6	r = 1,000
1100	42,2	

Abb.21 (zu Tab.33): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 2 Trituratio. Handelspräparat und selbsthergestellte Verreibung.
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Tab.33: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 2 Trituratio. Handelspräparat und selbsthergestellte Verreibung.
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Handelspräparat

Probe	Einwaage mg	Skalenteile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	% d.Th.
D 2_1	20,3	22,1	213	$10,5 \cdot 10^{-3}$	203	104,9
D 2_2	20,3	21,7	208	$10,2 \cdot 10^{-3}$	203	102,5
D 2_3	20,0	20,8	199	$10,0 \cdot 10^{-3}$	200	99,5
$\bar{x}$				$10,2 \cdot 10^{-3}$		102,3
s				$\pm 0,3 \cdot 10^{-3}$		$\pm$ 2,7

Selbsthergestellte Verreibung:

Probe	Einwaage mg	Skalenteile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	% d.Th.
D 2_1	20,4	21,0	201	$9,9 \cdot 10^{-3}$	196	102,6
D 2_2	20,4	19,3	182	$8,9 \cdot 10^{-3}$	196	92,9
D 2_3	20,6	21,0	201	$9,8 \cdot 10^{-3}$	198	101,5
$\bar{x}$				$9,5 \cdot 10^{-3}$		99,0
s				$\pm 0,6 \cdot 10^{-3}$		$\pm$ 5,3

Eichgerade:

Eichlösung µg/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
100	11,7	y = 0,093 x + 2,4
200	20,9	r = 1,0000
300	30,2	

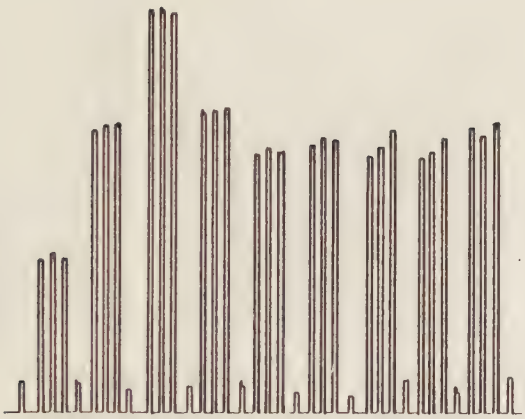


Abb.22 (zu Tab.34): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 3 Trituratio. Handelspräparat und selbsthergestellte Verreibung.
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Tab.34: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 3 Trituratio. Handelspräparat und selbsthergestellte Verreibung.
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Handelspräparat:

Probe	Einwaage mg	Skalenteile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	% d.Th
D 3_1	228,9	22,8	219	$957 \cdot 10^{-6}$	229	95,6
D 3_2	200,3	19,7	185	$924 \cdot 10^{-6}$	200	92,5
D 3_3	202,1	20,4	192	$950 \cdot 10^{-6}$	202	95,0
$\bar{x}$				$944 \cdot 10^{-6}$		94,4
s				$\pm 17 \cdot 10^{-6}$		± 1,6

Selbsthergestellte Verreibung:

Probe	Einwaage mg	Skalenteile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	% d.Th.
D 3_1	200,1	20,2	190	$950 \cdot 10^{-6}$	192	99,0
D 3_2	201,7	19,9	187	$927 \cdot 10^{-6}$	194	96,4
D 3_3	207,2	21,5	204	$985 \cdot 10^{-6}$	199	102,5
$\bar{x}$				$954 \cdot 10^{-6}$		99,3
s				$\pm 29 \cdot 10^{-6}$		± 3,06

Eichgerade:

Eichlösung µg/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
100	11,7	y = 0,092 x + 2,7
200	21,5	r = 0,9993
300	30,1	

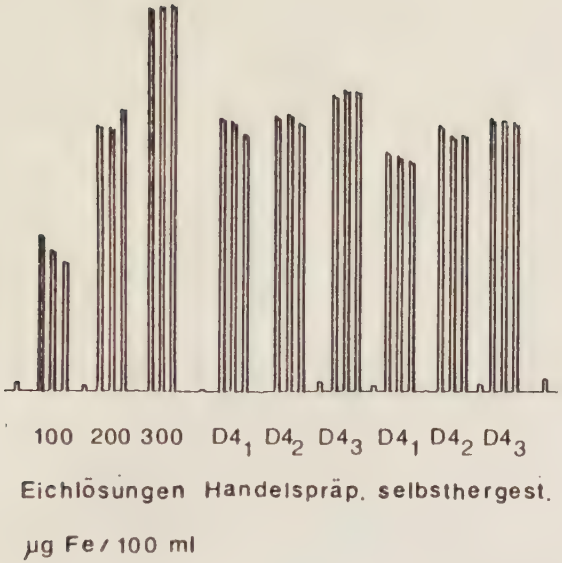


Abb.23 (zu Tab.35): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 4 Trituratio. Handelspräparat und selbsthergestellte Verreibung.
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Tab.35: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 4 Trituratio. Handelspräparat und selbsthergestellte Verreibung.
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Handelspräparat:

Probe	Einwaage g	Skalenteile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	% d.Th.
D 4_1	2,0024	20,0	202	$101 \cdot 10^{-6}$	200	101,0
D 4_2	2,0142	20,5	207	$103 \cdot 10^{-6}$	201	103,0
D 4_3	2,0109	22,4	228	$113 \cdot 10^{-6}$	201	113,4
$\bar{x}$				$106 \cdot 10^{-6}$		105,8
s				$\pm 6 \cdot 10^{-6}$		$\pm$ 6,7

Selbsthergestellte Verreibung:

Probe	Einwaage g	Skalenteile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	5 d.Th.
D 4_1	2,0006	17,7	176	$88 \cdot 10^{-6}$	192	91,7
D 4_2	2,0020	19,5	196	$98 \cdot 10^{-6}$	192	102,1
D 4_3	2,0012	20,4	206	$103 \cdot 10^{-6}$	192	107,3
$\bar{x}$				$96 \cdot 10^{-6}$		100,4
s				$\pm 8 \cdot 10^{-6}$		$\pm$ 7,9

Eichgerade:

Eichlösung µg/100 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
100	10,5	y = 0,092 x + 1,6
200	20,3	r = 0,9991
300	28,8	

Abb.24 (zu Tab.36): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 5 Trituratio. Handelspräparat und selbsthergestellte Verreibung.
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Tab.36: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 5 Trituratio. Handelspräparat und selbsthergestellte Verreibung.
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Handelspräparat:

Probe	Einwaage g/10 ml	Skalen-teile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	% d.Th.
$D\ 5_1$	3,9984	32,5	36,5	$9,13 \cdot 10^{-6}$	40,0	91,3
$D\ 5_2$	4,1074	27,5	30,6	$7,45 \cdot 10^{-6}$	41,1	74,5
$D\ 5_3$	4,0542	25,1	27,7	$6,83 \cdot 10^{-6}$	40,5	68,4
$\bar{x}$				$7,80 \cdot 10^{-6}$		78,1
s				$\pm 1,19 \cdot 10^{-6}$		±11,9

Selbsthergestellte Verreibung:

Probe	Einwaage g/10 ml	Skalen-teile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	% d.T
$D\ 5_1$	4,0018	35,5	40,0	$10,00 \cdot 10^{-6}$	38,4	105,3
$D\ 5_2$	3,9976	37,1	41,9	$10,48 \cdot 10^{-6}$	38,4	109,1
$D\ 5_3$	4,0000	33,0	37,1	$9,28 \cdot 10^{-6}$	38,4	96,0
$\bar{x}$				$9,92 \cdot 10^{-6}$		103,7
s				$\pm 0,60 \cdot 10^{-6}$		± 6,2

Eichgerade:

Eichlösung µg/10 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
10	10,2	y = 0,875 x + 1,95
20	19,6	r = 0,9997
30	28,8	
40	37,0	
50	45,8	
60	54,1	

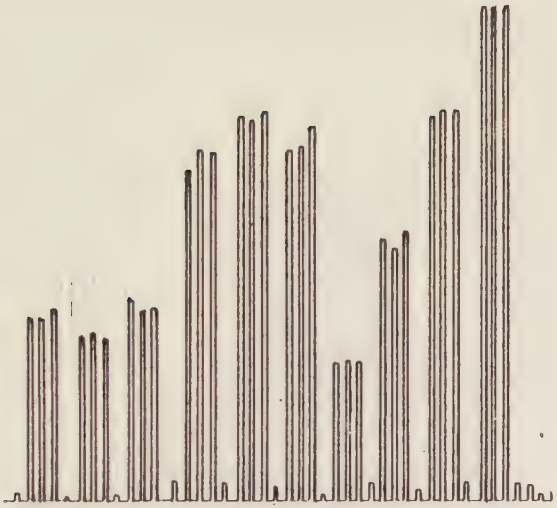


Abb.25 (zu Tab.37): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 6 Trituratio. Handelspräparat und selbsthergestellte Verreibung.
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Tab.37: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 6 Trituratio. Handelspräparat und selbsthergestellte Verreibung.
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Handelspräparat:

Probe	Einwaage g/10 ml	Skalenteile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	% d.Th.
D 6_1	5,0760	13,9	13,6	$2,7 \cdot 10^{-6}$	5,1	266,7
D 6_2	5,0061	12,3	11,8	$2,4 \cdot 10^{-6}$	5,0	236,0
D 6_3	5,0727	14,7	14,5	$2,9 \cdot 10^{-6}$	5,1	284,3
$\bar{x}$				$2,7 \cdot 10^{-6}$		262,3
s				$\pm 0,3 \cdot 10^{-6}$		± 24,4

Selbsthergestellte Verreibung:

Probe	Einwaage g/10 ml	Skalenteile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	% d.Th.
D 6_1	5,0259	25,8	26,8	$5,3 \cdot 10^{-6}$	4,8	558,3
D 6_2	5,3007	28,9	30,3	$5,7 \cdot 10^{-6}$	5,0	606,0
D 6_3	5,0137	27,0	28,2	$5,6 \cdot 10^{-6}$	4,8	587,5
$\bar{x}$				$5,5 \cdot 10^{-6}$		583,9
s				$\pm 0,2 \cdot 10^{-6}$		± 24,05

Eichgerade:

Eichlösung µg/10 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
10	10,5	y = 0,898 x + 1,7
20	19,6	r = 0,9992
30	29,3	
40	37,2	

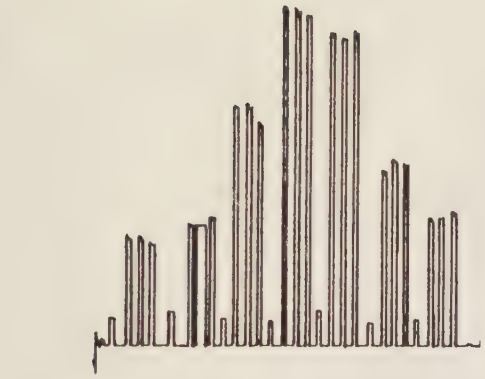


Abb.26 (zu Tab.38): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 7 Trituratio. Handelspräparat.
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Tab.38: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 7 Trituratio. Handelspräparat.
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Handelspräparat:

Probe	Einwaage g/10 ml	Skalenteile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	% d.Th.
D 7_1	9,9856	23,3	27,7	$2,8 \cdot 10^{-6}$	1,0	2770
D 7_2	9,9831	13,5	15,2	$1,5 \cdot 10^{-6}$	1,0	1520
D 7_3	10,0084	9,7	10,4	$1,0 \cdot 10^{-6}$	1,0	1040
$\bar{x}$				$1,8 \cdot 10^{-6}$		1777
s				$\pm 0,9 \cdot 10^{-6}$		± 893

Eichgerade:

Eichlösung µg/10 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff
8	7,9	y = 0,79 x + 1,5
10	9,2	r = 0,9997
20	17,5	
30	25,0	

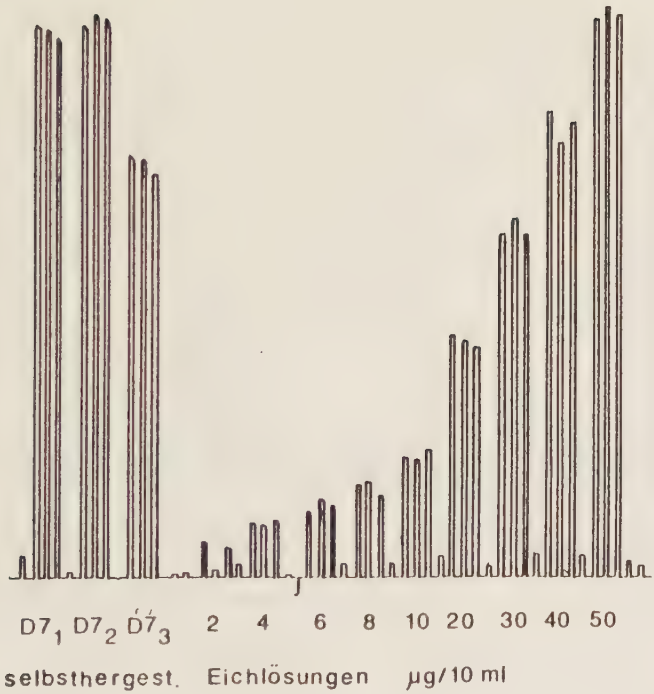


Abb.27 (zu Tab.39): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 7 Trituratio. Selbsthergestellte Verreibung.
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Tab.39: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 7 Trituratio. Selbsthergestellte Verreibung.
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Selbsthergestellte Verreibung:

Probe	Einwaage g/10 ml	Skalenteile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	% d.Th.
D 7_1	10,0096	40,8	47,9	$4,8 \cdot 10^{-6}$	0,96	4990
D 7_2	10,0037	41,7	49,0	$4,9 \cdot 10^{-6}$	0,96	5104
D 7_3	10,2251	30,9	36,1	$3,5 \cdot 10^{-6}$	0,98	3684
$\bar{x}$				$4,4 \cdot 10^{-6}$		4593
s				$\pm 0,8 \cdot 10^{-6}$		± 789

Eichgerade:

Eichlösung µg/10ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
2	1,8	y = 0,84 x + 0,44
4	4,0	r = 0,9998
6	5,4	
8	6,8	
10	9,1	
20	17,7	
30	26,1	
40	33,9	
50	42,4	

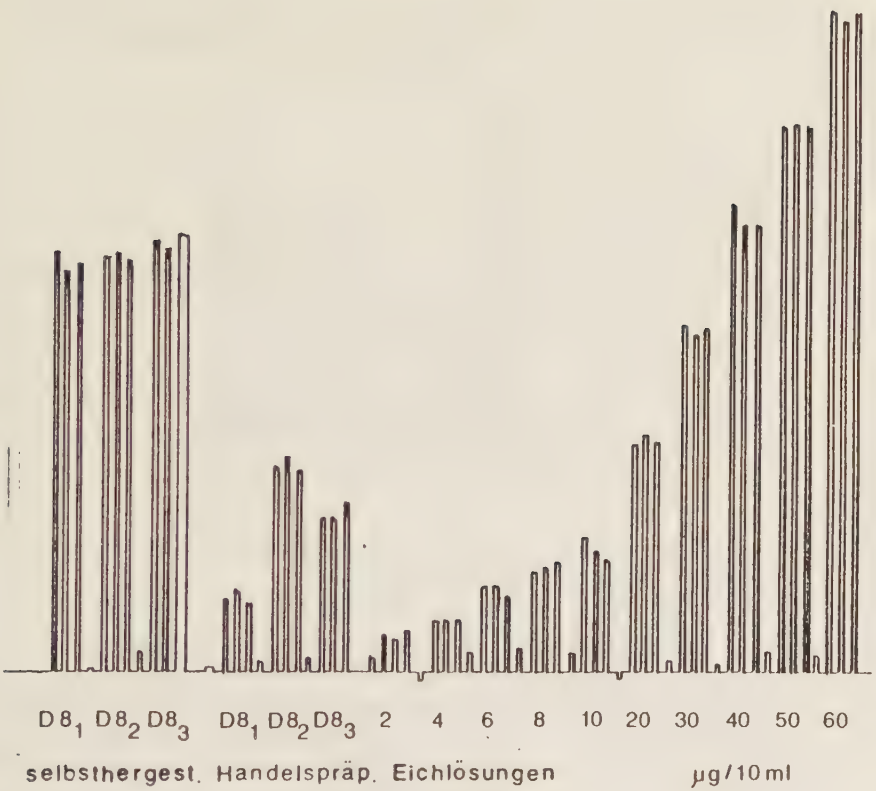


Abb.28 (zu Tab.40): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 8 Trituratio. Handelspräparat und selbsthergestellte Verreibung.
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Tab.40: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum D 8 Trituratio. Handelspräparat und selbsthergestellte Verreibung.
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Handelpräparat:

Probe	Einwaage g/10 ml	Skalen-teile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	% d.Th.
D 8_1	14,9925	5,5	5,4	$0,4 \cdot 10^{-6}$	0,15	3600
D 8_2	15,0138	15,5	17,7	$1,2 \cdot 10^{-6}$	0,15	11800
D 8_3	14,9847	11,9	13,3	$0,9 \cdot 10^{-6}$	0,15	8867
$\bar{x}$				$0,8 \cdot 10^{-6}$		8089
s				$\pm 0,4 \cdot 10^{-6}$		± 4155

Selbsthergestellte Verreibung:

Probe	Einwaage g/10 ml	Skalen-teile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	% d.Th.
D 8_1	10,0184	30,5	36,3	$3,6 \cdot 10^{-6}$	0,096	37813
D 8_2	10,0014	31,0	36,9	$3,7 \cdot 10^{-6}$	0,096	38438
D 8_3	9,3443	32,1	38,3	$4,1 \cdot 10^{-6}$	0,090	42556
$\bar{x}$				$3,8 \cdot 10^{-6}$		39602
s				$\pm 0,3 \cdot 10^{-6}$		$\pm$ 2577

Eichgerade:

Eichlösung µg/10 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
2	2,7	y = 0,81 x + 1,2
4	3,9	r = 0,9998
6	6,1	
8	7,8	
10	9,2	
20	17,4	
30	25,7	
40	34,1	
50	41,1	
60	49,4	

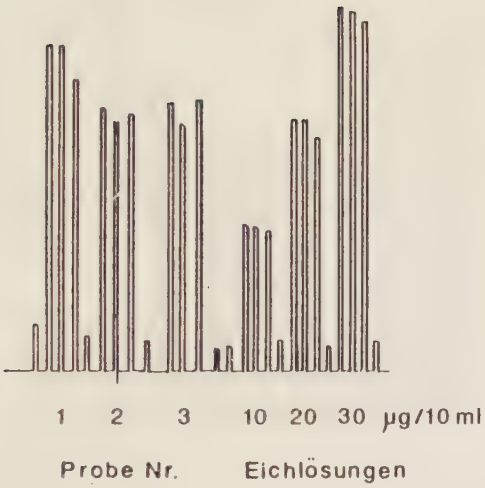


Abb.29 (zu Tab.41): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum C 200 Trituratio (Handelspräparat).
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Tab.41: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Ferrum metallicum C 200 Trituratio. Handelspräparat.
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Probe	Einwaage g/10 ml	Skalenteile	gef. Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g	Theor. Wert µg	d.Th
C 200_1	15,0581	23,5	26,0	$1,7 \cdot 10^{-6}$	$1,5 \cdot 10^{-399}$	$1,5 \cdot 10^{3}$
C 200_2	15,0019	19,2	20,6	$1,4 \cdot 10^{-6}$	$1,5 \cdot 10^{-399}$	$1,5 \cdot 10^{3}$
C 200_3	15,2783	19,6	21,1	$1,4 \cdot 10^{-6}$	$1,5 \cdot 10^{-399}$	$1,5 \cdot 10^{3}$
$\bar{x}$				$1,5 \cdot 10^{-6}$		
s				$\pm 0,2 \cdot 10^{-6}$		

Eichgerade:

Eichlösung µg/10 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
10	10,8	y = 0,81 x + 2,6
20	18,4	r = 0,9995
30	26,9	

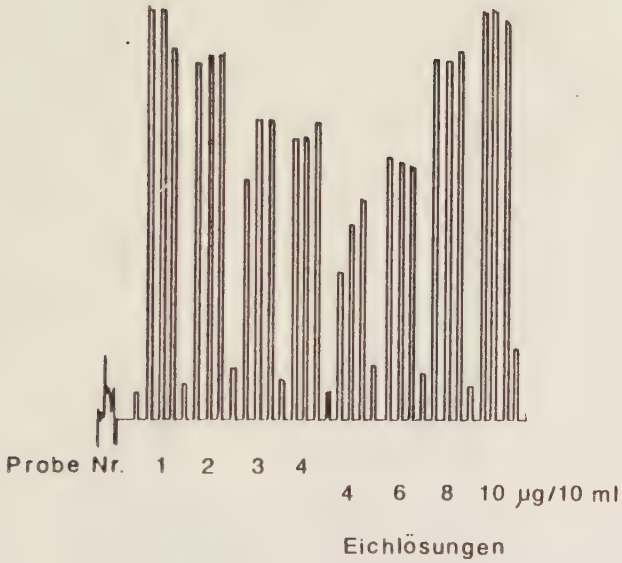


Abb.30 (zu Tab.42): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in unbehandelter Lactose.
Meßart: Memory + Continous + Integrate
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Tab.42: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in unbehandelter Lactose.
Meßart: Memory + Continous + Integrate
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Probe Nr.	Einwaage g/10 ml	Skalenteile	Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g
1	40,1110	29,8	9,4	$234 \cdot 10^{-9}$
2	40,0400	27,2	8,5	$212 \cdot 10^{-9}$
3	20,0516	20,9	6,3	$314 \cdot 10^{-9}$
4	20,0227	21,5	6,5	$324 \cdot 10^{-9}$
$\bar{x}$				$271 \cdot 10^{-9}$
s				$\pm 56 \cdot 10^{-9}$

Eichgerade:

Eichlösung µg/10 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
4	14,1	y = 2,87 x + 2,8
6	19,4	r = 0,9893
8	27,3	
10	30,6	

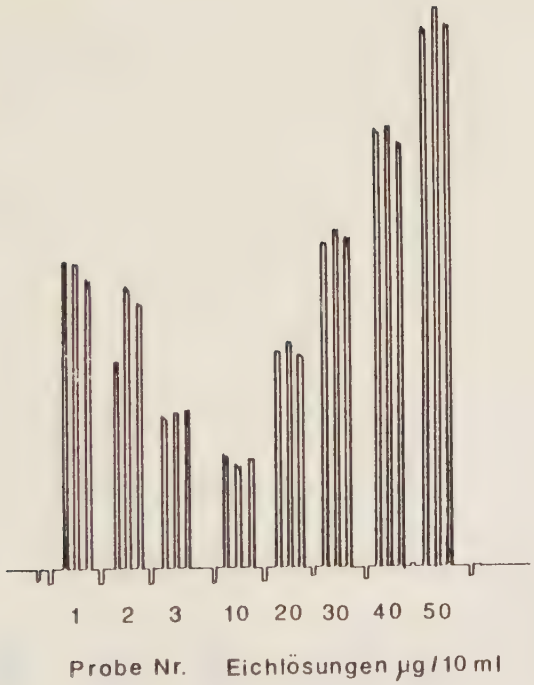


Abb.31 (zu Tab.43): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Lactose, die 1 Stunde in der Kugelmühle gemahlen wurde.
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Tab.43: Meßwerte zur Bestimmung des Fe-Gehaltes in Lactose die 1 Stunde in der Kugelmühle gemahlen wurde.
Meßart: Memory + Continous + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Probe Nr.	Einwaage g/10 ml	Skalenteile	Fe-Gehalt µg/Einw.	g/g
1	15,0950	22,4	27,3	$1,8 \cdot 10^{-6}$
2	14,9858	18,8	22,9	$1,5 \cdot 10^{-6}$
3	14,8126	11,7	14,3	$1,0 \cdot 10^{-6}$
$\bar{x}$				$1,4 \cdot 10^{-6}$
s				$\pm 0,4 \cdot 10^{-6}$

Eichgerade:

Eichlösung µg/10 ml	Skalenteile	Regressionsgerade + Korr.-Koeff.
10	8,1	$y = 0,82\ x - 0,07$
20	16,4	$r = 1,0000$
30	24,8	
40	32,7	
50	41,1	

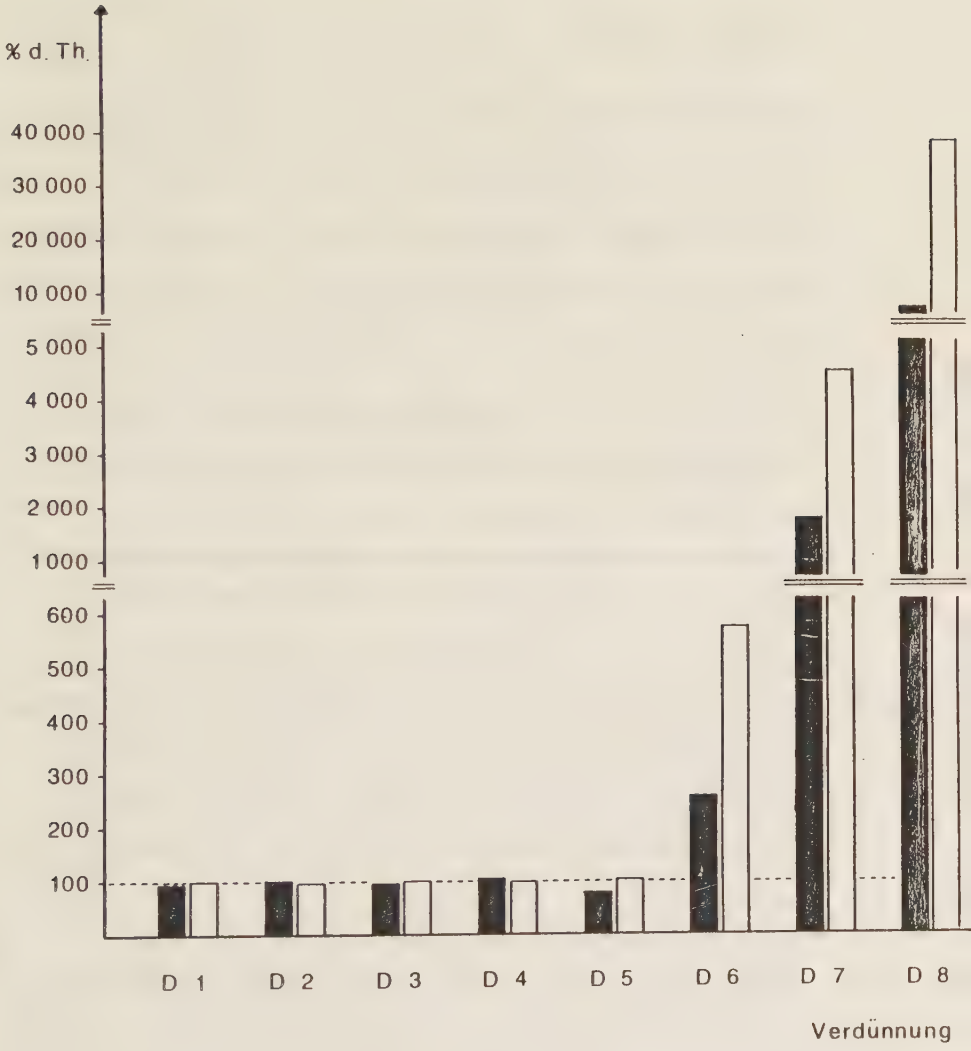


Abb.32: Eisengehalt in Ferrum metallicum D 1 bis D 8 Trit.
Gefundener Gehalt in Abhängigkeit vom deklarierten Wert in Prozent.
Volle Säule: Handelspräparat
Leere Säule: Selbsthergestellte Verreibung

6 Zusammenfassung

Gehaltsbestimmungen in Homöopathika hatten bei JARRE (Dissertation 1981, Tübingen) zu überraschenden Ergebnissen geführt. In verschiedenen Zubereitungen von Mercurius cyanatus zeigte er, daß fast keine Übereinstimmung zwischen den tatsächlichen und den theoretischen Quecksilbermengen bestand. So nahm der Gehalt in den Tabletten bis D 6 bis auf 10% kontinuierlich ab, um anschließend bis D 9 aufgrund der Quecksilberwerte der Hilfsstoffe auf das 20fache anzusteigen. Der absolute Quecksilbergehalt blieb ab D 8 ziemlich konstant. Die vorliegende Arbeit sollte die Frage beantworten, ob in homöopathischen Eisenpräparaten ähnliche Abweichungen feststellbar sind.

Zur Bestimmung des Eisengehaltes in homöopathischen Verreibungen mit Hilfe der Flammenatomabsorptionsspektrometrie (FAAS) mußte eine Methode entwickelt werden, um das Eisen von der Lactosematrix zu trennen, da sonst die Brennerschneide des AAS-Laminarbrenners verklebt und dadurch die Absorption bzw. der Meßwert sich verringert. In der ausgearbeiteten Bestimmung wurde das Eisen mit Chloroform als lipophiler Eisen(II)-bathophenanthrolinkomplex aus wäßrigen Lösungen bei pH 6 extrahiert. Vergleichende Untersuchungen zeigten nämlich, daß der Eisen(III)- im Gegensatz zum Eisen(II)-bathophenanthrolinkomplex , nicht quantitativ ausgeschüttelt werden kann. Aus diesem Grund wurde mit Hydroxylaminhydrochlorid reduziert. Es erwies sich als zweckmäßig, bei der

Komplexbildung einen pH von 6 einzustellen, da in saurer Lösung Eisen nicht vollständig erfaßt wird. Das in der Literatur vorgeschlagene Natriumacetat ist im allgemeinen durch Eisen verunreinigt, so daß mit einem hohen Blindwert (10 µg) zu rechnen ist. Deshalb wurde auf Imidazol zurückgegriffen und ein wesentlich geringerer Eisenblindwert (4 µg) erhalten. Da Chloroform, wie andere organische Lösungsmittel die Bestimmung störte, wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand in einer Mischung aus 65proz. Salpetersäure und konzentrierter Wasserstoffperoxidlösung = 1+2 gelöst. Während des 20min. Erwärmens auf dem Wasserbad wird der Komplex zerstört und Eisen klar gelöst. Nach Verdünnen mit Wasser wird die Probelösung in eine AAS-Flamme gesprüht. Lösungen in reinen Mineralsäuren sind beim Abkühlen und Verdünnen unbeständig. Zur Überprüfung der Methode wurden Eichgeraden mit signifikanten Korrelationskoeffizienten erstellt. Zumischversuche wiesen Wiederfindungsraten zwischen 96,8 und 100,9% auf. Weiterhin wurden Richtigkeit und Präzision anhand von Mittelwert und Standardabweichung von 10 Proben mit je 50 µg Fe aufgezeigt. Zwischen Mittelwert und tatsächlichem Wert bestand kein signifikanter Unterschied, der Variationskoeffizient betrug 4,8%. In lactosematrixhaltigen Proben ergab die Gehaltsbestimmung über eine Eichgerade (Methode I) aus unbehandelten Eichlösungen keinen signifikanten Unterschied zu dem Gehalt, der mit Hilfe der Additionsmethode (Methode II) bestimmt wurde. Als Blindwert wurde 4,2 $\pm$ 1,8 µg Fe ermittelt. Daraus errechnet sich eine Nachweisgrenze nach KAISER[31] von 9,5 µg Fe.

Angewendet wurde die neue Methode zur Eisengehaltsbestimmung in Ferrum metallicum Triturationen. Es wurden Handelspräparate und selbsthergestellte Verreibungen untersucht. Bis zur 5. Dezimalpotenz entsprachen die Zubereitungen dem theoretischen Gehalt. Ab D 6 wurden zu hohe Eisenwerte gefunden. Der Vergleich des Eisengehaltes in Lactose, die dem Verreibungsprozeß in der Kugelmühle ausgesetzt war, mit dem Gehalt einer unbehandelten Lactose zeigte, daß durch den Abrieb der Mühle Eisen in die Zubereitungen gelangt war. In der Hochpotenz C 200 wurde gleichviel Eisen gefunden wie in D 7 .

Der Eisengehalt von homöopathischen Dilutionen konnte ohne Anwendung der Extraktionsmethode bestimmt werden. Von den ersten sechs Dezimalverdünnungen enthielten nur D 1 und D 4 die theoretische Eisenmenge. Bei den übrigen fanden sich zu hohe Gehalte: Von 118% in D 3 bis zu 153% in D 2. In D 7 (= 42% d.Th.) und D 8 (= 470% d.Th.) lag der absolute Eisengehalt gleich hoch. Für die Abweichungen vom Sollwert sind verschiedene Ursachen verantwortlich: Adsorption am Behälterglas verringert den Fe-Gehalt, natürliche Kontamination des eingesetzten Ethanols erniedrigt denselben. Austauschreaktionen mit Ionen der Glasoberfläche können die zu hohen Gehalte bis D 6 erklären. Wie sich die Summe dieser Einflüsse auf den Gehalt auswirkt, hängt von der Lagerzeit ab.

Zur Einarbeitung in die Methodik diente die Eisenbestimmung in verschiedenen allopathischen Arzneimitteln. In Tabletten und in flüssigem Eisenzucker unterschieden sich die Ergebnisse,

die über Methode I (Eichgerade) ermittelt wurden nicht signifikant von den Werten, die mit Hilfe der Methode II (Additionsmethode) erhalten wurden. Der flüssige Eisenzucker entsprach der Vorschrift. Bei den Tabletten war der Eisengehalt etwas erhöht, bedingt durch die übrigen Inhaltsstoffe, die als Naturprodukte Eisen in Spuren enthalten können. Untersuchungen in einem flüssigen Tonikum zeigen, daß Unverträglichkeitserscheinungen bei der Herstellung die Ursache dafür sind, daß weniger als die deklarierte Eisenmenge gefunden wurde. Der als Arzneistoff verwendete flüssige Eisenzucker ist eine kolloidale Lösung von Eisen(III)-hydroxid in Zuckerlösung bei Gegenwart einer geringen Menge Natriumhydroxid. Durch NaCl, KBr, KI und andere Neutralsalze wird Eisen(III)-hydroxid ausgeflockt. Aus einem Tonikum, das mit flüssigem Eisenzucker auf 100% des theoretischen Gehaltes angereichert war, fiel innerhalb von zwei Tagen so viel Eisen(III)-hydroxid aus, daß der Eisengehalt im Zentrifugat nur noch 64% der Deklaration entsprach.

7 Experimenteller Teil

7.1 Prinzip der Atomabsorptionsspektroskopie

Die zu untersuchende Probe wird durch Energiezufuhr in atomaren Dampf übergeführt. Zum Beispiel bedingt die in der Flamme herrschende Temperatur die Dissoziation der ursprünglich eingeführten Verbindung, und es entstehen freie Atome. Strahlt man in diesen Atomdampf die Emissionslinien des betreffenden Elements ein (mit einer Hohlkathodenlampe, deren Kathode aus dem zu bestimmenden Element besteht), so kommt es zur elementspezifischen Resonanzabsorption. Das heißt, ein Photon mit der exakt gleichen Energie bzw. Schwingungszahl

$$\Delta E = h \cdot \nu = E_1 - E_o$$

kann ein Elektron eines Atoms vom Grundzustand E_o in einen entsprechend höheren Energiezustand E_1 bringen. Dabei wird zum Erreichen des höheren Energiezustandes die eingestrahlte Energie $h \cdot \nu$ vom entsprechenden Atom quantitativ aufgenommen und nach einer kurzen Verweildauer unverändert wieder abgegeben (Abb.33).

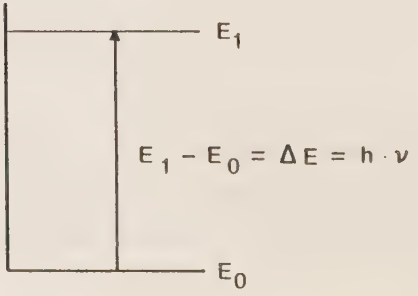


Abb.33: Prinzip der Resonanzabsorption

Das Elektron geht also wieder vom energiereicheren Zustand E_1 auf den energieärmeren E_o über und gibt dabei die freiwerdende Energie ΔE als Lichtquant ab.
Die Schwächung der ursprünglich beobachteten Intensität der anregenden Spektrallinie ist nur deshalb wahrzunehmen, weil das wieder entstehende Licht nicht nur in Richtung der optischen Achse des Geräts, sondern in alle zur Verfügung stehenden Richtungen ausgestrahlt wird.
Die erwähnte Lichtschwächung wächst mit der Anzahl der absorbierenden Atome in der Flamme und ist deshalb ein Maß für die Konzentration.
Es gilt das Gesetz von Lambert und Beer:

$$E = k \cdot b \cdot c = \log \frac{I_o}{I}$$

dabei ist:

E = Extinktion

k = Absorptionskoeffizient (elementspezifische Konstante)

b = wirksame Weglänge des Lichts in der Flamme

c = Konzentration des zu untersuchenden Metalls

I_o = Intensität des eingestrahlten Lichts

I = Intensität des ausgestrahlten Lichts.

Da nach der Boltzmann-Verteilung bei Temperaturen von 2000° bis 3000°K der überwiegende Anteil der Atome im Elektronengrundzustand vorliegt, ist der Absorptionseffekt wesentlich größer als der Emissionseffekt in der Flammenemissionsspektrometrie[11].

7.2 Reagenzien und Lösungen

Bidestilliertes Wasser

Demineralisiertes Wasser, entspricht gereinigtem Wasser Ph.Eur.

Salzsäure 25% p.A. (Merck) zur Herstellung von 1N-HCl,
0,5 N-HCl und 0,1 N-HCl mit bidestilliertem Wasser

Eisenstandardlösung Titrisol (Merck). Enthält 1 g Fe als $FeCl_3$

Bathophenanthrolin p.A. (Merck) zur Herstellung der
Bathophenanthrolinlösung (0,33 g in 100 ml absolutem Ethanol)

Natriumacetat-3-hydrat p.A. (Riedel-De Haen AG) zur Herstellung
der Natriumacetatlösung 10% mit bidest. Wasser

Hydroxylammoniumchlorid p.A. (Merck)

Imidazol Puffersubstanz (Merck) zur Herstellung der
0,2 M-Imidazollösung mit bidest. Wasser

Wasserstoffperoxidlösung Perhydrol 30% p.A. (Merck)

Chloroform p.A. (Merck)

Salpetersäure min. 65% Suprapur (Merck)

Schwefelsäure konz., Chemikalienausgabe d. Pharmazeutischen Instit

Salzsäure 37% , Chemikalienausgabe des Pharmazeutischen Instituts

Ethanol, Chemikalienausgabe des Pharmazeutischen Instituts,
absolutiert nach Organikum-Vorschrift[32)]

Lactose (Monohydrat) (Milchzucker) gepulvert Ph.Eur. (Merck)

Eisen, reinst durch Reduktion hergestellt DAB 7 (Merck)

Acetylen Druckbombe, Firma Linde, München

Herstellung der Eich- bzw. Standardlösungen:

Der Inhalt einer Ampulle Titrisol wurde mit 0,1 N-HCl zu 1 Liter aufgefüllt (enthält 1 g Fe/1000 ml). Ausgehend von dieser Stammlösung wurde eine Verdünnungsreihe hergestellt, indem bei jedem Schritt im Verhältnis 1 : 10 mit 0,1 N-HCl verdünnt wurde. Je nach erforderlicher Eisenkonzentration wurden aus diesen Verdünnungen mit 0,1 N-HCl die Eichlösungen bereitet.

Die wäßrigen Eichlösungen für die Eisenbestimmung in Tabletten wurden wie die sauren hergestellt. Es wurde statt 0,1 N-HCl jedesmal bidestilliertes Wasser verwendet.

Herstellung der Triturationen

Die Triturationen wurden nach Vorschrift 6 des Homöopathischen Arzneibuches[33] durch Maschinenverreibung in der Kugelmühle hergestellt. Die Verreibung von 1 g pulverisiertem Eisen und 9 g Lactose ergab die 1. Dezimalverreibung[34].

7.3 Geräte

Atomabsorptionsspektrophotometer 1248 analog mit Autolam-Brenner II und CNA Zusatz 1285, Firma Beckman Instruments.
Eisenhohlkathodenlampe
pH-Meter Modell E 512, Firma Metrohm, Herisau
Kugelmühle aus Porzellan, Type WM 5, Firma W.E. Vetter, Heidelberg

Die Geräteparameter des AAS-Gerätes waren:
Absorptionswellenlänge 248,3 nm, Lampenstrom 9 mA
Spalt 0,54 nm, Luft 1,8 kp/cm^2, Acetylen 0,7 kp/cm^2
Durch Wahl verschiedener Meßarten und Meßbereiche wurde das Gerät an das jeweilige Problem angepaßt.
Meßarten ohne Integration:
Measure + Continous: Das registrierte Signal ist gleich dem Absorptionssignal. Die Zeitkonstante Time/sec. dient zur Glättung verrauschter Signale.
Measure + Continous + Memory: Das Gerät benötigt eine bestimmte Meßzeit, die durch Time/sec. bestimmt werden kann. Die anschließende Speicherzeit, in der das Absorptionssignal registriert wird, beträgt 10 s.
Measure + Auto Start + Memory: Wie oben, nur daß die Messung ab einem Schwellenwert automatisch gestartet wird.
Meßarten mit Integration:
Die durch Time/sec. eingestellte Meßzeit ist Integrationszeit. Die erhaltenen Integralwerte werden durch die gewählte Zeit dividiert. Die Speicherzeit, in der der Integralwert registriert

wird, beträgt 10 s. Die Meßwerte mit Integration sind etwa 4-5 mal höher, als der Zahlenwert der Extinktion, der der Messung zugrunde liegt.

Umrechnung von Skalenteilen in Extinktionseinheiten bei verschiedenen Meßbereichen:

Meßbereich 0 - 1 A: Skalenteil ≙ 0,01 Extinkt. Einh.

Meßbereich 0 - 0,5A: Skalenteil ≙ 0,005 Extinkt. Einh.

Meßbereich 0 - 0,1A: Skalenteil ≙ 0,001 Extinkt. Einh.

Bei der Meßart Integrate läßt sich keine Umrechnung in Extinktionseinheiten durchführen.

7.4 Auswertung

Die Auswertung der Meßsignale erfolgte nach den beiden Methoden des Europäischen Arzneibuches[35].

7.4.1 Methode I

Diese Methode arbeitet mit einer Eichgeraden, die unter den gleichen Bedingungen wie die Analyse bzw. Probe zu erstellen ist. Es wurden mindestens 3 Eichlösungen bekannter Konzentrationen hergestellt, wobei die angenommene Konzentration der zu prüfenden Lösung innerhalb des Konzentrationsbereiches von zwei Eichlösungen lag (Abb.34).

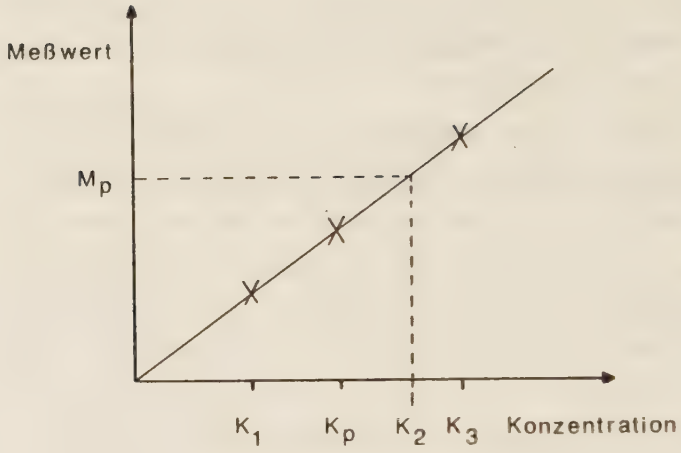


Abb.34: Schematische Darstellung der Methode I
K_1, K_2, K_3: Konzentration der Eichlösungen
K_p: Konzentration der Probenlösung
M_p: Meßwert der Probenlösung

7.4.2 Methode II

Methode II basiert auf dem Additions- oder Zumischverfahren. In mindestens 3 Meßkolben gleichen Inhalts wurden gleiche Volumina der zu prüfenden Lösung eingefüllt. Mit Ausnahme eines Meßkolbens wurden in alle übrigen steigende Mengen der Eichlösung mit genau bekannter Eisenkonzentration eingefüllt. Mit dem Lösungsmittel (0,1 N-HCl) wurde bis zur Marke aufgefüllt. Zur Auswertung der Meßergebnisse wurden

die Konzentrationen der addierten Eichlösungen in ein Koordinatensystem auf der Abszisse und die Meßwerte auf der Ordinate aufgetragen. Die extrapolierte Gerade schneidet die Abszisse im negativen Bereich. Der Abstand zum Nullpunkt des Koordinatensystems gibt die Konzentration der Probe an (Abb.35).

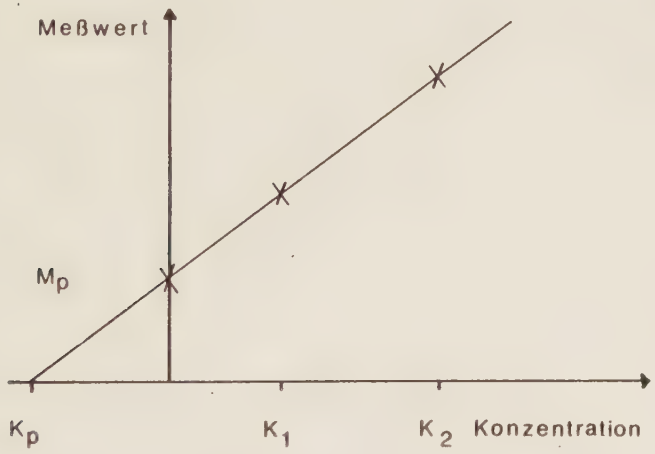


Abb.35: Schematische Darstellung der Methode II
K_1, K_2: Konzentration der zugesetzten Eichlösungen
K_p: gesuchte Konzentration der Probenlösung (Betrag)
M_p: Meßwert der Probenlösung

7.4.3 Berechnung der Regressionsgeraden

Die Gerade wird durch die Gleichung

$$y = mx + b$$

beschrieben, wobei m die Steigung der Geraden und b ihr Schnittpunkt mit der y-Achse ist (lineare Regression). Die Steigung und der Schnittpunkt mit der y-Achse der Regressionsgeraden sind wie folgt definiert:

Steigung:

$$m = \frac{\Sigma xy - \frac{\Sigma x \Sigma y}{n}}{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{n}}$$

Schnittpunkt mit der y-Achse:

$$b = \frac{\Sigma y - m \Sigma x}{n}$$

Als Maßzahl für die Anpassung der Daten an die Regressionsgerade dient der Korrelationskoeffizient r. Er ist wie folgt definiert:

$$r = \frac{m \sigma_x}{\sigma y}$$

7.4.4 Empfindlichkeit und Nachweisgrenze des Gerätes

Für die Nachweisgrenze gibt es verschiedene Definitionen. Manche Autoren verstehen darunter diejenige Konzentration, die ein Signal von doppelter Höhe des Untergrundrauschens erzeugt[36].

WELZ[37] nennt als Nachweisgrenze die Konzentration bzw. Menge, die ein Signal von der doppelten Größe der Standardabweichung s ergibt. Zur Ermittlung der Standardabweichung müssen dabei mindestens 10 Messungen einer Konzentration bzw. Menge nahe bei der Nachweisgrenze und dem Blindwert gemacht werden. KAISER[31] legt der Nachweisgrenze den Blindwert und dessen Standardabweichung zugrunde. Für die Berechnung gilt folgende Formel:

$$\underline{x} = \bar{x}_{bl} + 3\, s_{bl}$$

dabei ist:

$\underline{x}$ = der Meßwert an der Nachweisgrenze

$\bar{x}_{bl}$ = der Mittelwert aus mehreren Blindwertsmessungen

s_{bl} = die Standardabweichung der Mittelwerte

Bestimmung der Nachweisgrenze nach WELZ:

Es wurde 11 mal eine Lösung der Konzentration 0,4 µg Fe/ml unter Zwischenschaltung je einer Blindprobe (0,1 N-HCl) gemessen. Die rechnerische Auswertung erfolgte über Differenzbildung zwischen Meßwert und dem Mittelwert der benachbarten Blindwerte. Der Mittelwert der Differenzen betrug 14,5 $\pm$ 1,6 Skalenteile. Der Standardabweichung von 1,6 Skalenteilen entspricht die Konzentration 0,044 µg Fe/ml. Daraus folgt die Nachweisgrenze: 0,09 µg Fe/ml (Abb.36, Tab.44).

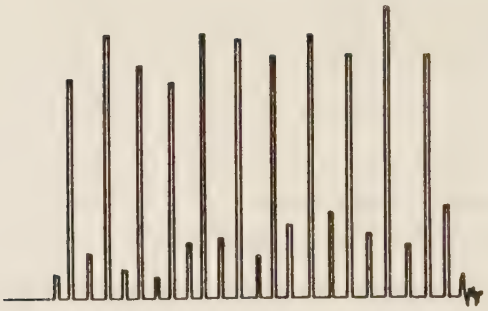


Abb.36 (zu Tab.44): Schreiberaufzeichnungen zur Bestimmung der Nachweisgrenze nach WELZ.

Tab.44: Meßwerte zur Bestimmung der Nachweisgrenze nach WELZ
Eisenkonzentration: 40 µg/100 ml ≙ 0,4 µg/ml
Meßart: Memory + Auto Start + Integrate
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Blindwerte (0,1 N-HCl) Skalenteile	Meßwerte 0,4 µg Fe/ml Skalenteile	Differenz Meßwert - Blindwert Skalenteile
1,7		
3,3	16,3	13,8
2,1	19,6	16,9
1,6	17,3	15,5
4,0	16,0	13,2
4,5	19,6	15,4
3,1	19,3	15,5
5,4	18,0	13,8
6,3	19,5	13,7
4,8	18,0	12,5
4,0	21,5	17,1
6,8	18,0	12,6
$\bar{x}$		14,5
s		± 1,62
VK%		11,1

In der Gerätebeschreibung der Firma BECKMAN und bei WELZ wird jeweils die Konzentration von 0,01 µg Fe/ml als Nachweisgrenze angegeben[37,38].

Der Begriff der Nachweisgrenze nach KAISER darf nicht angegeben werden für allgemeine Analysenprinzipien z.B. für die Atomabsorptionsspektrometrie, sondern nur für vollständige Analysenverfahren, die sämtliche Vorgänge, Bedingungen und Apparaturen der Bestimmung beinhalten[39]. Man kann so die Nachweisgrenze für die Lösungsmittelextraktion von Eisen und anschließende Bestimmung angeben.

Empfindlichkeit in der Atomabsorptionsspektrometrie bedeutet diejenige Konzentration in µg/ml bei der Flammen-AAS bzw. diejenige Menge in g eines Elements bei der flammenlosen AAS, die ein Signal von 1% Absorption bzw. 0,0044 Extinktionseinheiten ergibt[40].

Zur Bestimmung der Empfindlichkeit wurde eine Eichgerade im Bereich von 0,0 bis 0,6 µg Fe/ml erstellt und aus der Steigung der Regressionsgeraden die Empfindlichkeit berechnet. Die Empfindlichkeit betrug 0,13 µg Fe/ml (Tab.45).

Tab.45: Meßergebnisse zur Eichgeraden für die Bestimmung der Empfindlichkeit.
Meßart: Memory + Auto Start + Measure
Meßbereich: 0 - 0,1 A Time/sec.: 16

Eichlösung µg Fe/ml	Skalenteile	Extinktionseinheiten
0,00	0,5	0,0005
0,05	2,8	0,0028
0,10	2,9	0,0029
0,20	6,2	0,0062
0,30	10,0	0,0100
0,40	13,1	0,0131
0,50	16,8	0,0168
0,60	20,8	0,0208

Regressionsgerade: $y = 0{,}033\ x + 0{,}00029$
Korr.-Koeff.: $r = 0{,}9968$

7.5 Eisenbestimmung in Tabletten

Probenvorbereitung:

1 Tablette wurde mit 20 ml 1 N-HCl ca. 5 min. gekocht, bis sie vollständig zerfallen war. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, das Filter mit 10 ml 1 N-HCl gespült und mit demineralisiertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt.

Zur Bestimmung nach Methode I (siehe 7.4.1) wurden die Probelösungen direkt in die AAS-Flamme eingesprüht. Die Auswertung erfolgte über zwei verschiedene Eichgeraden, die mit sauren und mit wäßrigen Eichlösungen erstellt wurden.

Zur Bestimmung nach Methode II (siehe 7.4.2) wurden drei Volumina zu je 25 ml der Probenlösung in drei 50 ml-Meßkolben pipettiert. Die addierten Eisenmengen waren 0,1 mg und 0,2 mg. Mit 0,1 N-HCl wurde zur Marke aufgefüllt.

7.6 Eisenbestimmung in Ferrum oxydatum cum Saccharo liquidum

Probenvorbereitung:

Bei der Gehaltsbestimmung nach Methode I (siehe 7.4.1) wurde ungefähr 0,25 g flüssiger Eisenzucker genau abgewogen und mit ca. 50 ml 1 N-HCl versetzt. Es trat sofort eine Trübung auf. Durch kurzes Erhitzen zum Sieden entstand eine klare, gelbe Lösung, die auch nach dem Abkühlen klar blieb. Es wurde mit 1 N-HCl auf 100 ml aufgefüllt und mit demineralisiertem Wasser im Verhältnis 1 : 10 verdünnt. Diese Lösung wurde in die AAS-Flamme gesprüht.

Zur Gehaltsbestimmung nach Methode II (7.4.2) wurden 1,0088 g flüssiger Eisenzucker mit 50 ml 1 N-HCl zum Sieden erhitzt bis eine klare Lösung entstanden war. Mit 1 N-HCl wurde auf 100 ml aufgefüllt und mit demineralisiertem Wasser im Verhältnis 1 : 10 verdünnt. Von dieser Lösung wurden 4 Volumina zu je 10 ml in vier 100 ml-Meßkolben pipettiert. Die addierten Eisenmengen waren 0,25 mg, 0,5 mg und 0,75 mg in Form von Eisenstandardlösungen.

Jeder Kolben wurde mit 0,1 N-HCl zur Marke aufgefüllt.

7.7 Eisenbestimmung in einer flüssigen Arzneizubereitung

Zur Gehaltsbestimmung nach Methode II (7.4.2) wurden 5 ml Tonikum, genau gemessen, mit 0,1 N-HCl zu 100 ml aufgefüllt. Von dieser Lösung wurden 4 Volumina zu je 10 ml in vier 100 ml-Meßkolben pipettiert. Die addierten Eisenmengen waren 0,2 mg, 0,4 mg und 0,6 mg Fe in Form von Standardlösungen. Jeder Kolben wurde mit 0,1 N-HCl zur Marke aufgefüllt. Diese Lösungen wurden in die AAS-Flamme gesprüht.
Bei der Stabilitätsuntersuchung wurden 1,652 g flüssiger Eisenzucker zu 100 ml Tonikum gemischt. In der frisch hergestellten, klaren Lösung wurde nach Methode II der Eisengehalt bestimmt. Nach zweitägigem Stehenlassen bei Raumtemperatur war ein brauner, flockiger Niederschlag entstanden, der abzentrifugiert wurde. Im Zentrifugat wurde nach Methode II der Eisengehalt bestimmt.

7.8 Eisenbestimmung in homöopathischen Dilutionen

Probenvorbereitung:
Die Verdünnungen D 1, D 2 und D 3 wurden über dieselbe Eichgerade bestimmt. Bei D 1 wurde die Einwaage von 1 g, genau gewogen, auf 100 ml mit 0,1 N-HCl aufgefüllt und im Verhältnis 1 : 10 mit 0,1 N-HCl verdünnt. 1 g von D 2, genau gewogen, wurde mit 0,1 N-HCl auf 100 ml aufgefüllt. Von D 3 wurde 1 g, genau gewogen, mit 0,1 N-HCl auf 10 ml aufgefüllt. Da die Eichgerade nicht im linearen Bereich lag, mußte die Brennerschneide um 10° verdreht werden. Die Verdünnungen D 4,

D 5 und D 6 wurden über dieselbe Eichgerade bestimmt. Bei D 4 wurden 2 g und bei D 5 4 g, genau gewogen, mit 0,1 N-HCl auf 100 ml aufgefüllt. Von D 6 wurden 5 g, genau gewogen, mit 0,1 N-HCl auf 10 ml aufgefüllt.
In den Probelösungen wurde die Gehaltsbestimmung nach Methode I (7.4.1) durchgeführt.

7.9 Eisenbestimmung in homöopathischen Trituration

7.9.1 Ausarbeitung einer Methode

Untersuchung der Komplexbildung bei verschiedenen pH-Werten:
pH 1:
50 ml einer Eisenstandardlösung, die 0,5 mg Fe enthielt, wurde mit 50 mg $HONH_3Cl$ zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 5 ml Bathophenanthrolinlösung dazugegeben und mit 20 ml $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Bathophenanthrolinzugabe und Extraktion wurden noch dreimal wiederholt. Zu den vereinigten Chloroformauszügen wurde 20 ml H_2O_2-Lösung gegeben und das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum abgezogen. Zum Rückstand wurden 5 ml 1 N-HCl und 10 ml H_2O_2-Lösung gegeben. Über der Bunsenflamme wurde so lange erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden war (ca. 45 min.). Diese wurde mit demineralisiertem Wasser auf 100 ml aufgefüllt und nach Methode I der Eisengehalt bestimmt.

pH 4-5:
Es wurde genauso verfahren wir bei pH 1, nur wurde vor der ersten Bathophenanthrolinzugabe 20 ml Natriumacetatlösung zugesetzt.

Untersuchung der Komplexbildung bei verschiedenen Oxidationsstufen:
Fe(III)-Ionen: 50 ml einer Standardlösung, die 0,5 mg Eisen enthielt, wurde mit 20 ml Natriumacetatlösung versetzt. Es wurde 5 ml Bathophenanthrolinlösung dazugegeben und mit 20 ml $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Bathophenanthrolinzusatz und Extraktion wurden noch zweimal wiederholt. Die vereinigten $CHCl_3$-Auszüge wurden am Rotationsverdampfer im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde über der Bunsenflamme mit 30 ml H_2O_2-Lösung erhitzt bis eine klare Lösung entstanden war (ca. 45 min.). Diese wurde mit 0,1 N-HCl zu 100 ml aufgefüllt und nach Methode I (7.4.1) der Gehalt bestimmt. Weitere Standardlösungen, die 0,25 mg Fe bzw. 0,05 mg Fe in 50 ml 0,1 N-HCl enthielten wurden ebenso behandelt.
Fe(II)-Ionen: Es wurde gleich gearbeitet wie bei den Fe(III)-Ionen. Allerdings wurde vor der Natriumacetatzugabe jeder Ansatz mit 50 mg $HONH_3Cl$ zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde wie oben weiterverfahren.

Herstellung des Eisen(II)-Bathophenanthrolinkomplexes zur Untersuchung der Löslickeit in wäßrigen Lösungsmitteln.
50 ml einer Standardlösung, enthaltend 0,5 mg Fe, wurde mit 50 mg $HONH_3Cl$ 1 min. lang zum Sieden erhitzt. Mit 20 ml Natriumacetatlösung wurde gepuffert und dreimal mit je 3 ml

Bathophenanthrolinlösung und 20 ml $CHCl_3$ extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden am Rotationsverdampfer im Vakuum zur Trockne eingeengt. Mit diesem Rückstand wurden die Lösungsversuche durchgeführt.

Erstellen einer Eichgeraden und Bildung des Mittelwertes unter Verwendung von Natriumacetat als Puffersubstanz.
50 ml der Standardlösung mit dem entsprechenden Eisengehalt wurde mit 50 ml $HONH_3Cl$ 1 min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde 20 ml Natriumacetatlösung hinzugefügt. Dazu gab man 3 ml Bathophenanthrolinlösung und schüttelte mit 20 ml $CHCl_3$ aus. Bathophenanthrolinzugabe und Chloroformextraktion wurden noch zweimal wiederholt, wobei nur noch 2 ml bzw. 1 ml Bathophenanthrolinlösung verwendet wurden. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden am Rotationsverdampfer im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde mit 2 ml HNO_3 und 4 ml H_2O_2-Lösung versetzt und 20 min. auf dem Wasserbad erwärmt. Die entstandene klare Lösung wurde mit H_2O dem. zu 100 ml aufgefüllt.

7.9.2 Neue Methode

Probenvorbereitung:
Die Einwaage beträgt je nach Verdünnung und zu erwartendem Eisengehalt:
Von D 1 10 mg, D 2 20 mg, D 3 200 mg, D 4 2 g, D 5 4 g, D 6 5 g, D 7 10 g, D 8 15 g, C 200 15 g, Lactose 40 g, in der Kugelmühle gemahlene Lactose 15 g, jeweils genau gewogen.

Die Einwaage wird in 50 ml 0,1 N-HCl klar gelöst. Es wird auf dem Wasserbad so lange erwärmt, bis keine Gasentwicklung mehr feststellbar ist (bei elementarem Eisen entsteht H_2). Nach Zugabe von 50 mg $HONH_3Cl$ wird 1 min. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird quantitativ in einen Schütteltrichter überführt und nach dem Abkühlen 3 ml Bathophenanthrolinlösung zugegeben. Nach einer Minute wird 3 min. lang mit 20 ml $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Bathophenanthrolinzugabe und Ausschütteln mit $CHCl_3$ werden noch zweimal wiederholt. Bei der 2. Extraktion werden 2 ml und bei der 3. Extraktion nur noch 1 ml Bathophenanthrolinlösung verwendet. Die vereinigten $CHCl_3$-Auszüge werden am Rotationsverdampfer im Vakuum zur Trockne eingeengt. Zum Rückstand gibt man 2 ml HNO_3 und 4 ml H_2O_2-Lösung. Man erwärmt ca. 20 min. auf dem Wasserbad bis keine Gasentwicklung mehr feststellbar ist und eine klare Lösung entstanden ist. Diese wird quantitativ in den erforderlichen Meßkolben überführt und mit H_2O bidest. zur Marke aufgefüllt. Bei D 4 wird ein 100 ml-Meßkolben verwendet. Bei D 5 bis D 8, bei C 200 und bei den Lactosebestimmungen ein 10 ml-Meßkolben. Diese Probelösungen werden zur Gehaltsbestimmung nach Methode I bzw. Methode II verwendet.

Überprüfung der Methode durch Eichgeraden:
Anstatt einer Einwaage wurden Eisenstandardlösungen verwendet, die in 50 ml die erforderlichen Eisenmengen enthielten. Die Probelösungen wurden zu 100 ml aufgefüllt.

Überprüfung der Methode durch Mittelwert und Standardabweichung:
10 Standardlösungen mit der Konzentration 50 µg Fe/50 ml wurden dem Lösungsmittelextraktionsverfahren unterzogen, zu 100 ml aufgefüllt und der Gehalt jeder Probe nach Methode I bestimmt.

Überprüfung der Methode durch die Wiederfindungsrate:
15 g selbsthergestellter Ferrum metallicum D 4 Trituratio wurden in 100 ml 0,1 N-HCl gelöst. Von dieser Lösung wurden 5 Volumina zu je 10 ml in fünf 50 ml-Meßkolben überführt. Zu vier Kolben wurden Standardlösungen mit bekannten Gehalten zugemischt und mit 0,1 N-HCl zur Marke aufgefüllt. Ein Kolben wurde nur mit 0,1 N-HCl aufgefüllt. Diese Lösungen wurden extrahiert, zu 100 ml aufgefüllt und nach Methode I (7.4.1) der Gehalt bestimmt.

Überprüfung durch die Additionsmethode (Methode II):
Die Probelösungen wurden hergestellt wie bei der Bestimmung der Wiederfindungsrate. Die Gehaltsbestimmung erfolgte nach Methode II (7.4.2).
Zur Blindwertsbestimmung wurden 14 mal 50 ml 0,1 N-HCl extrahiert, zu 10 ml aufgefüllt und in den Probelösungen der Gehalt nach Methode I (7.4.1) bestimmt.

8 Literaturverzeichnis

1) J. Keul, Pharm. Unserer Zeit 7, 185 (1978).

2) J. Nöcker, Die Ernährung des Sportlers, S. 57, Hofmann-Verlag, Schorndorf 1974.

3) W. Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 251. Aufl., S. 46 Walter de Gruyter Verlag, Berlin 1972.

4) G. Thews, E. Mutschler und P. Vaupel, Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, S. 140 ff., Wiss. Verlagsges. Stuttgart 1980.

5) Rote Liste, Editio Cantor, Aulendorf 1983.

6) Homöopathisches Repetitorium, Deutsche Homöopathie-Union, Karlsruhe 1982.

7) S. L. Ali und D. Steinbach, Pharm. Ztg. 124, 1422 (1979).

8) Homöopathisches Arzneibuch, 1. Ausgabe. 1978, S. XI, Bundesrepublik Deutschland, Amtliche Ausgabe.

9) G. Jarre, Dissertation, Univ. Tübingen (1981) und K.-A. Kovar und G. Jarre, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 622 (1982).

10) E. Röder, W. Pütz und R. Frisse, Z. Anal. Chem. 307, 120 (198

11) F. Korte, Methodicum Chimicum, Bd. I, Teil 2, S. 736 ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.

12) W. A. Ritschel, Die Tablette, S. 275, Editio Cantor, Aulendorf 1968.

13) R. E. Moskalyk, L. G. Chatten, C. E. Cox und M. Pernarowsky, J. Pharm. Sci. 50, 651 (1961).

14) Europäisches Arzneibuch, Band III, 1978, Bundesrepublik Deutschland.

15) B. Welz, Atom-Absorptions-Spektroskopie, S. 97, Verlag Chemie, Weinheim 1972.

16) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Bd. 1, S. 1273 ff., Julius Springer Verlag, Berlin 1925.

17) Ergänzungsbuch zum Deutschen Arzneibuch, 6. Ausgabe, 1941.

18) Homöopathisches Arzneibuch, 2. Nichtamtliche Ausgabe S. 214, Dr.Willmar Schwabe Verlag, Berlin 1950.

19) E. Röder und R. Frisse, Pharmazie 36, 615 (1981).

20) W. Lautenschläger, Sonderdruck aus Report 1 + 2/75, Beckman Instruments, München 1975.

21) H. Böhme und K. Hartke, Europäisches Arzneibuch Bd. I und II, Kommentar, S. 287 ff., Wiss. Verlagsges., Stuttgart 1976.

22) L. J. Clark, Anal. Chem. 34, 348 (1962).

23) R. W. Sparks, O. A. Vita und C. R. Walker, Anal. Chim. Acta 60, 222 (1972).

24) J. Fries und H. Getrost, Organische Reagenzien für die Spurenanalyse, S. 126 ff., E. Merck, Darmstadt 1977.

25) F. Nakashima und K. Sakai, Bunseki Kagaku 10, 89 (1961), ref. in C. A. 55, 23 177 a, c (1961).

26) A. F. Holleman und E. Wiberg, Lehrbuch der anorganischen Chemie, 71.-80. Aufl., S. 692 ff., Walter de Gruyter Verlag, Berlin 1971.

27) J. Dahmen, Kontakte (Merck) 3, 16 (1981).

28) G. Tölg, Naturwissenschaften 63, 99 (1976).

29) H. M. Rauen, Biochemisches Taschenbuch 2. Teil, 2. Aufl., S. 90 ff., Springer Verlag, Berlin 1964.

30) A. N. Martin, J. Swarbrick und A. Cammarata, Physikalische Pharmazie, S. 19 ff., Wiss. Verlagsges., Stuttgart 1975.

31) H. Kaiser, Z. Anal. Chem. 209, 1 (1965).

32) Organikum, 15. Aufl., S. 785, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1976.

33) Lit.[8] S. 16.

34) Lit.[18] S. 213.

35) H. Böhme und K. Hartke, Europäisches Arzneibuch Bd. III, Kommentar, S. 29 ff., Wiss. Verlagsges., Suttgart 1979.

36) S. L. Ali, Pharm. Ztg. 125, 450 (1980).

37) B. Welz, Atomabsorptions-Spektrometrie, 2. Aufl., S. 160, Verlag Chemie, Weinheim 1976.

38) Bedienungsanleitung für AAS-Gerät Beckman, Modell 1248, S. 16 Fe 1.

39) H. Kaiser, Z. Anal. Chem. 216, 80 (1965).

40) Lit.[11] S. 750.

Lebenslauf

Geboren	20.6.1952 in Tübingen
Eltern	Max Henger, Apotheker
	Maria Henger, geb. Theurer, Apothekerin

Schulischer Werdegang

Grundschule	Volksschule Oberurbach
	April 1959 bis März 1963
Gymnasium	Max-Planck-Gymnasium Schorndorf
	April 1963 bis Juni 1971
Reifeprüfung	21.6.1971

Beruflicher Werdegang

Apothekerpraktikant	Apotheke Urbach
	August 1971 bis Juni 1973
Pharm. Vorprüfung	28.6.1973
Tätigkeit als	
Apothekerassistent	Juli 1973 bis April 1977
Studium der Pharmazie	Ludwig-Maximilians-Universität
	München, SS 1977 bis SS 1980
Pharmazeut. Prüfungen	
1. Abschnitt	15.3.1979
2. Abschnitt	21.10.1980
Approbation	9.12.1980
Tätigkeit als	
Apotheker	Dezember 1980 bis Januar 1981
Beginn der vorliegenden	
Arbeit	Februar 1981
Abschluß der Arbeit	März 1984
Wiss. Hilfskraft	Februar 1981 bis Juli 1982
Wiss. Angestellter	September 1982 bis März 1984

Meine akademischen Lehrer außer Herrn Prof. Dr. K.-A. Kovar waren die Professoren und Dozenten:

Pharmazeutische Chemie:	F. Eiden, H.-D. Stachel (München)
	H.J. Roth (Tübingen)
Pharmazeutische Biologie:	H. Wagner (München)
Pharmazeutische Technologie:	E. Ullmann, H. Junginger (München)
Pharmakologie:	H. Kurz (München)
	H.P.T. Ammon (Tübingen)
Chemie:	R. Huisgen, W. Beck (München)
Physik:	W. Waidelich (München)
Mikrobiologie, Hygiene:	G. Schierz (München)